

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives en néonatalogie

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Novembre 2014

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site :

[Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#)

Grade des recommandations	
A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication – information
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Préambule	6
1 Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges utilisables en néonatalogie ?	9
1.1 Types de concentrés destinés aux transfusions à la période périnatale	10
1.2 Différents types de dons de concentrés de globules rouges	45
2 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion chez le nouveau-né ?	55
2.1 Indications des transfusions chez le nouveau-né	55
2.2 Modalités des transfusions chez le nouveau-né	119
3 Quelles sont les indications et les modalités d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né ?	131
3.1 Indications de l'exsanguino-transfusion	132
3.2 Modalités de l'exsanguino-transfusion	144
4 Quelles sont les techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et quelles en sont les indications ?	157
4.1 Transfusions à la période néonatale	157
4.2 Exsanguino-transfusion (EST) pour traiter l'ictère néonatal	195
Annexe 1. Méthode de travail	206
Annexe 2. Recherche documentaire.....	209
Références	213
Participants	220
Remerciements.....	224
Fiche descriptive	225

Abréviations et acronymes

AFSSAPS. cf ANSM

ANSM. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (anciennement Afssaps)

AREC. Assistance respiratoire extra-corporelle

ATP. Adénine Tri-Phosphate

CEC. Circulation Extra-Corporelle

CGR. Concentré de Globules Rouges

CMV. Cytomégalovirus

CP. Concentré de Plaquettes

CPDA-1. Citrate Phosphate Dextrose Adénine -1 (milieu de conservation)

DGS. Direction générale de la santé

DHOS. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

ECMO. Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

ECUN. Entérocolite ulcéro-nécrosante

EFS. Etablissement français du sang

EPO. Érythropoïétine

ES. Etablissement de santé

EST. Exsanguino-transfusion

ETS. Etablissement de Transfusion Sanguine

FiO₂. Fraction inspirée en oxygène du mélange gazeux que respire la personne

GVH. Graft Versus Host Disease (= maladie du greffon contre l'hôte)

HAS. Haute autorité de santé

Hb. Hémoglobine

HLA. Human leukocyte Antigens

Ht. Hématocrite

IC95%. Intervalle de confiance à 95%

IRM. Imagerie par résonance magnétique

KEL. Système de groupe sanguin Kell

NFS. Numération formule sanguine

NICE. National institute for health and care excellence

O₂. Oxygène

OR. Odd ratio

PFC. Plasma Frais Congelé

PO₂. Pression d'oxygène

PSL. Produit sanguin labile

RAI. Recherche d'anticorps anti-érythrocytes irréguliers

RH. Système de groupe sanguin Rhésus

RHuEPO. Erythropoïétine humaine recombinante

RR. Risque relatif

SA. Semaine d'aménorrhée

SAGM. Saline Adenine Glucose Mannitol (milieu de conservation)

SvO₂. Saturation en O₂ du sang veineux mêlé

TDA. Test direct à l'antiglobuline. Synonymes : Test de Coombs direct, TCD

TNF-alpha. Tumor necrosis factor - alpha

VIH. Virus de l'immunodéficience humaine

Préambule

Contexte d'élaboration

Cette recommandation de bonne pratique sur le thème « Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » a été inscrite au programme de travail 2012 de la Haute Autorité de Santé (HAS, service des bonnes pratiques professionnelles), à la demande de la Direction Générale de la Santé (Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé – Bureau Eléments et produits du corps humain PP4). L'Etablissement français du sang est associé à cette demande en tant qu'opérateur civil unique français pour la collecte, la qualification, la préparation et la distribution des produits sanguins labiles (PSL). Il était demandé à la HAS d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulée « Transfusions de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives ». En effet les différents procédés de préparation des PSL dont les globules rouges en matière de sécurité sanitaire comme immunologique ne sont pas toujours connus des prescripteurs, et il devient nécessaire d'actualiser ces recommandations du fait de l'évolution de thérapeutiques médico-chirurgicales et des nouveaux produits sanguins.

Objectifs de la recommandation

L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'AFSSAPS de 2002 intitulée « Transfusions de globule rouges homologues : produits, indications, alternatives ».

Il s'agit d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés et d'harmoniser les pratiques professionnelles.

Les recommandations devront :

- Clarifier les champs de prescription de transfusion et de conseil transfusionnels ;
- Proposer des stratégies ciblées en fonction des populations de malades ;
- Proposer des alternatives à la transfusion sanguine.

Cette recommandation vise à répondre, dans le domaine de la néonatalogie, aux questions suivantes :

- Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges utilisables en néonatalogie ?
- Quelles sont les indications et les modalités de transfusion chez le nouveau-né ?
- Quelles sont les indications et les modalités d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né ?
- Quelles sont les techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et quelles en sont les indications ?

Question non traitée :

Cette recommandation ne traite pas des indications et des modalités de transfusion chez le fœtus.

Patients concernés

Toutes les personnes pouvant bénéficier d'une transfusion de globules rouges.

Professionnels concernés

Ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges, médecins et professionnels exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.

Les indications et les modalités de la transfusion foetale ne seront pas développées ici. Cependant, les particularités des CGR à délivrer pour la réalisation de cette pratique seront abordées.

Toute transfusion doit être réalisée dans un environnement permettant la surveillance du patient conformément à la circulaire de la DGS/DHOS/AFSSAPS n°03/582 du 15 décembre 2003. Elle nécessite qu'un médecin puisse intervenir à tout moment. La surveillance infirmière est particulièrement attentive au moins pendant les 15 premières minutes puis régulière par la suite. La traçabilité du CGR est réalisée dès le début de l'administration. L'acte transfusionnel doit être organisé en conséquence.

Tout effet indésirable lié ou susceptible d'être lié à la transfusion doit être notifié à un correspondant d'hémovigilance.

Différentes dénominations vont être utilisées pour définir l'âge de l'enfant né prématuré:

- L'âge gestationnel correspond au terme de naissance de l'enfant exprimé en semaines d'aménorrhée (SA) ;
- L'âge post-menstruel correspond au terme de naissance de l'enfant auquel sont ajoutées les semaines de vie de l'enfant (âge post-natal). Ainsi, un enfant né au terme de 28 SA et ayant 4 semaines de vie aurait un âge post-menstruel de 32 semaines. L'âge post-menstruel s'utilise jusqu'à la date théorique du terme de l'enfant, soit 40 semaines d'aménorrhée ;
- L'âge corrigé correspond au délai écoulé depuis la date théorique du terme. Il peut être exprimé en semaines, mois ou années. Ainsi, un enfant né à 32 semaines d'aménorrhée âgé de 4 mois d'âge civil aurait un âge corrigé de 2 mois (âge corrigé = âge civil - (40SA - âge gestationnel)).

1 Quels sont les différents types de concentrés de globules rouges utilisables en néonatalogie ?

La qualité des recommandations publiées abordant les produits sanguins transfusés chez le fœtus et le nouveau-né est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Qualité des recommandations publiées abordant la qualité des produits sanguins transfusés chez le fœtus et le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002, (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives	oui	Produits transfusionnels et indications de transfusions érythrocytaires	oui	oui	R oui V oui
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2), Irlande	Transfusion of Blood Components to Infants under 4 months : Review and Guidelines	oui	Transfusion de produits sanguins à la période néonatale	oui	oui	R : oui V : oui
Gibson <i>et al.</i> , 2004, (3), UK	Transfusion Guidelines for neonates and older children	oui	Transfusion de CGR en pédiatrie	non	non	R : non V : non
Société canadienne du sang, 2008, (4), Canada	Guide de la pratique transfusionnelle	oui	Règles de prescription et de transfusions des CGR en pédiatrie	non	oui	R : non V : non
Société canadienne de pédiatrie, 2002, (5), Canada	Les transfusions de globules rouges chez le nouveau-né : Des directives révisées	oui	Transfusions de globules rouges chez le nouveau-né	non	oui	R : non V : non
British Society for Haematology, 2009, (6), Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	oui	Indications d'irradiation des CGR	non	non	R:non V:non
British Society for Haematology, 2005 (7), Royaume-Uni	Transfusion guidelines for neonates and older children	oui	Transfusions de produits sanguins	oui	oui	R: oui V: oui

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood transfusion Guideline	oui	Recommandations pour la transfusion sanguine	oui	oui	R: oui V: oui
Treleaven, 2011, (9), Royaume-Uni	Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	oui	Recommandations pour la transformation irradiation des CGR	oui	oui	R:oui V:non
Liumbruno et al., 2009, (10), Italie	Recommandations for the transfusion of red blood cells	oui	Recommandation italienne pour la transfusion de CGR	non	oui	R:oui V: non
Conseil supérieur de la santé, 2010, (11), Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	non	Bonnes pratiques transfusionnelles	non	oui	R : non V : non
Société canadienne du sang, 2011, (12), Canada	Composants sanguins associés à un faible risque de transmission du CMV	non	Bonnes pratiques transfusionnelles	non	non	R : non V :non
Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, 2011, (13), Australie – Nouvelle Zélande	Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Update of the Guidelines for Gamma Irradiation of Blood Components, May 2003	oui	Bon usage de la transformation irradiation des produits sanguins	non	oui	R : non V : non

1.1 Types de concentrés destinés aux transfusions à la période périnatale

Les particularités liées au fœtus et au nouveau-né sont (11, 14) :

- L'interconnexion des circulations sanguines de la mère et du fœtus au travers du placenta ;

- Le petit volume sanguin et corporel du fœtus et du nouveau-né exposant à la surcharge volémique faisant adapter la vitesse de transfusion ainsi qu'au risque d'hypothermie en cas de transfusion rapide ;
- L'exposition à l'hyperkaliémie, l'hypoglycémie et aux troubles métaboliques induits par les solutions de conservation et anticoagulantes et la conservation des concentrés de globules rouges (CGR). Il faut aussi prendre en considération la fonction rénale et hépatique du nouveau-né ;
- Le développement incomplet du système immunitaire chez le fœtus et le nouveau-né.

Deux situations nosologiques sont à distinguer concernant les transfusions à la période périnatale :

- La transfusion de faible volume (≤ 20 ml/kg sur 3-4 heures ou avec un débit de perfusion ≤ 5 ml/kg/h) concernant le nouveau-né, quel que soit son terme de naissance ;
- La transfusion massive (> 80 ml/kg par 24 heures, ou ≥ 25 ml/kg ou débit de perfusion > 5 ml/kg/h), la transfusion fœtale, l'exsanguino-transfusion.

1.1.1 Durée de conservation des CGR applicables en périnatalité

Les durées maximales de conservation des CGR utilisables chez le nouveau-né varient en fonction :

- Du volume transfusé et du type de transfusion ;
- De l'âge et du poids de l'enfant le jour de la transfusion ;
- De la sévérité de l'état clinique de l'enfant.

► Transfusion de volume ≤ 20 ml/kg au débit maximal de 5 ml/kg/heure. Efficacité et toxicité potentielle des CGR selon leur durée de conservation

Tableau 2. Recommandations internationales concernant l'utilisation des solutés de conservation pour les concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002, (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Additif utilisé : SAGM (Saline, Adénine, glucose, mannitol). - Pas de toxicité compte tenu des faibles quantités à administrer pour des transfusions inférieures à 1 masse sanguine. - Ne pas utiliser pour des transfusions massives (≥ 1 masse sanguine, exsanguino-transfusion, AREC, ECMO). Recours au sang total frais déleucocyté ou au sang total reconstitué ou à la réduction de volume (Accord professionnel).
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2), Irlande	Transfusion of blood components to infants under four months	- Additif utilisé pour les transfusions de faibles volumes : SAG-Mannitol (Saline, Adénine, glucose, mannitol) compte tenu de l'absence de risque substantiel due aux faibles quantités présentes pour une transfusion < 1 masse sanguine. - Risque potentiel plus élevé de transmission d'une variante de la maladie de Creutzfeld-Jacob si l'additif est le CPAD-1 (citrate, phosphate, dextrose, adénine) compte tenu de la plus forte concentration de plasma vs SAG-Mannitol.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		- CGR SAG-Mannitol de moins de 6 jours peuvent être utilisés en chirurgie cardiaque (Circulation-extra-corporelle). - Pour les exsanguino-transfusions, les CGR avec CPAD-1 $\leq$ 5 jours sont recommandés. - Pour les transfusions massives, le contexte de choc hémorragique, les CGR CPAD-1 $\leq$ 5 jours sont préférables. - En l'absence de disponibilité de CGR avec CPAD-1 pour les transfusions massives, l'alternative sont les CGR avec SAG-M. - Prendre en compte l'absence de facteurs de coagulation dans SAG-Mannitol (Grade C). - Absence de recommandation concernant l'ECMO sur l'additif à utiliser.
Société canadienne du sang, 2008, (4), Canada	Guide de la pratique transfusionnelle	- Additif possiblement utilisables : AS-3, AS-1 et SAG-Mannitol. - Additif utilisé : AS-3. - Sans danger pour les nouveau-nés sans atteintes rénales qui reçoivent de faibles volumes de sang (moins de 20 ml/kg sur 3 à 4 heures). - Pour les transfusions massives, l'administration de CGR prélevés sur CPAD-1 ou dont l'additif a été éliminé associée à une remise en suspension dans une solution adéquate (solution saline) est suggérée.
Société canadienne de pédiatrie, 2002, (5), Canada	Les transfusions de globules rouges chez le nouveau-né : des directives révisées	- La solution d'AS-3 peut être utilisée sans danger en cas de transfusion de petits volumes de GR chez les nouveau-nés à haut risque. - Pour les transfusions rapides à gros volume, utilisation de sang < 5 jours.
British Society for Haematology, 2009, (6), Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	- Transfusions standard de faibles volumes : SAG-Mannitol. - Transfusions massives : SAG-Mannitol, $\leq$ 5 jours. - Exsanguino-transfusion néonatale : anticoagulant CPD.
British Society for Haematology, 2005 (7), Royaume-Uni	Amendments and corrections to the "Transfusion Guidelines for neonates and older children"	- Absence de preuve contre l'utilisation d'additif comme le SAG-Mannitol pour la chirurgie cardiaque néonatale. - Recommandation de poursuivre l'usage de CGR prélevés sur SAG-Mannitol et de considérer l'arrêt du CPD pour le remplacer par le SAG-M dans les centres de chirurgie cardiaque pédiatrique. - Transmission potentiellement plus faible d'un variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob avec SAG-Mannitol plutôt que CPD.

Tableau 3. Tolérance des transfusions avec des CGR SAGM chez les nouveau-nés prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
Dani et al., 2008 (15) Italie Niveau de preuve=3	Etude rétrospective monocentrique 04/2004-12/2006	Tolérance des transfusions avec des CGR SAG-Mannitol chez les nouveau-nés prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée	Nouveau-nés prématurés ≤ 29 SA transfusés lors de la 1^{ère} semaine de vie (n=61) Exclusion : - Malformations congénitales - Erreurs innées du métabolisme - Insuffisance rénale aiguë - Hypotension artérielle et état de choc - Perte de poids $> 10\%$ - Traitement diurétique - $FiO_2 > 21\%$ ou changement de ventilation en cours de transfusion	- Gaz du sang capillaire 2 à 4 h avant et 1h après la transfusion ([Hb], Hte, pH, HCO_3^-, électrolytes, calcium ionisé) - Mesures 15 min avant transfusion dans le CGR : pH, HCO_3^-, électrolytes, glucose, [Hb], Hte - Stratification sur le volume transfusé (< 15 ml/kg, de 15 à 20 ml/kg, de 20 à 25 ml/kg, ≥ 25 ml/kg)	Volume moyen transfusé $20,7 \pm 1,5$ ml/kg - Pas de corrélation entre l'Ht du CGR et le contenu en potassium du CGR ou la charge potassique réalisée lors de la transfusion. Pas de différence de kaliémie en pré- et post-transfusion ($4,5 \pm 1,1$ mmol/l vs $4,7 \pm 1,3$ mmol/l, $p=0,361$), quel que soit le volume transfusé Cependant, corrélation positive entre le potassium administré dans le CGR et la modification de kaliémie post-transfusionnelle ($r=0,442$, $p=0,008$) - En post-transfusion : 1) Augmentation significative de la PO_2 ($45,2 \pm 5,2$ torr vs $49,7 \pm 7,1$ torr, $p<0,0001$) 2) Diminution significative de la glycémie ($99,3 \pm 23,5$ mg/dl vs $88,3 \pm 25$ mg/dl, $p<0,0001$) 3) Diminution significative de la calcémie ($1,33 \pm 0,11$ mmol/l vs $1,29 \pm 0,11$ mmol/l, $p=0,047$) En fonction du volume transfusé : 1) Meilleure augmentation de l'[Hb] et de l'Ht avec augmentation du volume transfusé 2) Diminution plus importante de la calcémie avec le volume transfusé <u>Commentaires :</u> indication de la transfusion 1) Ht$<40\%$ et maladie

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
					cardio-respiratoire sévère avec $FiO_2 > 40\%$ 2) $Ht < 30\%$ et maladie cardio-respiratoire modérée avec $FiO_2 < 40\%$ 3) $Ht < 25\%$ associé aux signes cliniques d'anémie (difficulté d'alimentation et de croissance, souffle cardiaque) Objectif transfusionnel : $Ht \geq 45\%$ quantité à transfuser : $80 \times \text{poids (kg)} \times (Ht \text{ désirée} - Ht \text{ actuelle}) / Ht \text{ du CGR}$ vitesse de perfusion 5ml/kg/heure CGRs SAGM < 7 jours, transfusés dans les 2 heures post-irradiation 11 enfants sur 61 ont été transfusés de plus de 25 ml/kg (moy. $28,4 \pm 3,3$ ml/kg) Contenu en potassium des CGR de 6,1 à 31,3 mmol/l

Tableau 4. Etudes évaluant l'impact de la durée de conservation des CGR sur l'évolution cliniques des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Gauvin <i>et al.</i> , 2010 (16) Canada Niveau de preuve =3	Essai randomisé contrôlé multicentrique TRIPI CU - Analyse de cohorte secondaire	<u>Primaire</u> : La durée de stockage des CGR influence de manière indépendante la survenue du syndrome de défaillance	Patients randomisés dans l'essai TRIPICU (analyse de cohorte) avec 2 stratégies libérale et restrictive. Enfants âgés de 3 jours à 14 ans avec $Hb < 95$ g/dL dans les 7 jours suivants	Enfants ayant 1 (groupe 1) ($n=320$) ou plusieurs transfusions (groupe 2) ($n=135$)	- primaire : Aggravation ou survenue d'une DMV - secondaire : Mortalité	1) Délai moyen de la 1^{ère} transfusion : 1,7 jour dans groupe restrictif et 0,1 jour dans groupe libéral 2) Délai maximum moyen de stockage : $15,3 \pm 9,9$ jours (groupe 1) <i>versus</i> $19,8 \pm 10,8$ jours (groupe 2) 3) DMV préexistante aux transfusions (32% <i>versus</i> 49%, $p < 0,001$) 4) Apparition ou progression DMV : Groupe 1 : durée de stockage > 21 jours ($ORa=3,29$, $IC95\% = [1,21-9,04]$) Groupe 2 : durée de stockage > 14 jours

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
	11/2001-08/2005	Multi-viscérale (DMV) chez les enfants hospitalisés en réanimation <u>Secondaires :</u> effets sur la mortalité et la longueur de séjour	l'admission en réanimation. Exclusion : - Durée de séjour < 24 heures - Instabilité hémodynamique - Perte aiguë de sang - Pathologie cardio-vasculaire - Anémie hémolytique	(durée de stockage la plus longue prise en compte)	Durée de séjour	(ORa=2,5, IC95%= [1,12-5,58]) Groupes 1+2 : administration d'1 CGR >14 jours au moins (ORa=2,23, IC95%[1,2-4,15]) 4) Administration d'au moins 1 CGR >21 jours est associé à une augmentation de la mortalité (ORa=12, IC95%=[4,2-14,2]) <u>Conclusion :</u> Une durée de stockage > 14 jours pourrait être préjudiciable chez les enfants stabilisés en réanimation <u>Commentaire :</u> Analyse de cohorte déterminée <i>a priori</i>
Karam <i>et al.</i>, 2010 (17) Canada Niveau de preuve =2	Etude observationnelle prospective 09/2004-03/2005	<u>Primaire :</u> Relation durée de stockage des CGR et syndrome de défaillance multi-viscérale (DMV) <u>Secondaire :</u> Relation durée de stockage CGR et mortalité à 28 jours et durée de séjour en réanimation	Enfants < 18 ans hospitalisés ≥ 48 heures dans les réanimations pédiatriques		- Nombre de transfusions et volume transfusés - Durée de stockage la plus longue d'un CGR reçu - Survie DMV post-transfusion - -	49% (447/930) des enfants éligibles ont été transfusés - Durée moyenne de stockage des CGR transfusés (17,8±11,6 jours) - Enfants <1 mois recevaient plus fréquemment des CGR < 14 jours (61 vs 43%, p<0,001) - Les patients multi-transfusés recevaient des CGR avec une durée moyenne de stockage de CGR plus élevée (p<0,001) - Survenue d'un DMV associée à : 1) nombre de transfusions plus élevé (5,5 ± 5,7 vs 2,6 ± 3,6, p< 0.001) 2) un volume total transfusé plus élevé (72 ± 114 vs 44 ± 79 ml/kg, P < 0.001) 3) l'administration de CGR >14 jours plus fréquente (62,3% vs 47,3%, p = 0,01) - Association DMV et durée de stockage ≥14 jours ORa=1,87, IC95%=[1,04-3,27] Association non retrouvée si une seule transfusion administrée - Augmentation de la durée d'hospitalisation si CGR ≥14 jours (+3,7 jours, p<0,001)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					Mortalité à 28 jours - Durée d'hospitalisation en réanimation pédiatrique	-Pas d'effet sur la mortalité

Synthèse et proposition de recommandations :

La nécessité de stockage des concentrés de globules rouges pour en améliorer la disponibilité a amené au développement de solutions de conservation listées dans le Tableau 2. Les questions posées en ce qui concerne le nouveau-né sont :

- La toxicité potentielle de ces additifs à fortes doses, notamment rénale et hépatique, en la présence d'adénine et de mannitol ;
- Le risque d'hyperkaliémie avec l'allongement de la durée de conservation (2).

Différents types de solutions de conservation en phase liquide sont utilisés à travers le monde. En France, la solution « Saline-Adénosine-Glucose-Mannitol » (SAGM) est utilisée. L'ajout de solutions de conservation lors du conditionnement du sang permet la réduction des lésions de stockage des concentrés de globules rouges (CGR) et l'allongement de leur durée de conservation (jusqu'à 42 jours pour la solution SAGM).

Cependant, la charge potassique du CGR SAGM augmente avec la durée de stockage (Tableau 5). Le taux d'hématocrite plus élevé du nouveau-né par rapport à l'adulte, ainsi que la prescription en ml/kg du volume à transfuser sont des facteurs induisant plus favorablement une hyperkaliémie transitoire en per- et post-transfusion chez le nouveau-né que chez l'adulte. Les autres facteurs liés à la survenue d'une hyperkaliémie per- et/ou post-transfusionnelle sont l'hypovolémie du patient, l'importance du volume transfusé, la vitesse élevée d'administration du CGR, l'irradiation du CGR (18). L'hyperkaliémie per- et/ou post-transfusionnelle avec manifestations cliniques (arythmies, arrêt cardiaque) n'est rapportée dans la littérature qu'au travers de cas cliniques, le plus souvent dans un contexte de transfusion massive urgente, illustrant sa faible fréquence, ce qui rend l'imputabilité de la transfusion dans sa survenue probable, mais pas certaine (18). Les cas décrits sont survenus pour des CGR conservés depuis au moins 6 jours, indiquant, pour quelques recommandations internationales (2, 4, 5, 8), l'emploi de CGR de moins de 5 jours en cas de transfusions massives chez le fœtus ou le nouveau-né.

Tableau 5. Contenu en potassium (mmol) des CGR en fonction du milieu de conservation et de l'irradiation (effectuée au jour 0) du CGR. Le seuil estimé dangereux par l'auteur est de 7 mmol par CGR. Les chiffres au-delà de ce seuil sont inscrits en gras (19). Ces chiffres restent indicatifs, les résultats se révélant très variables selon les études.

Durée de stockage		0	7	14	21	28	35	42
SAGM	Non-Irradié	0,9	2,9	4,6	5,5	6,3	6,8	8,8
	Irradié	1,3	4,7	5,6	6,6	7,8	10,2	ND
CPAD-1	Irradié	2,4	6,6	7,2	7,7	8,3	ND	ND

D'autre part, la solution SAGM contient de l'adénosine (16,9 mg/100 ml) et du mannitol (525 mg/100ml), produits qui, à fortes doses, sont potentiellement toxiques sur les fonctions cérébrales et rénales du nouveau-né (2) (Tableau 6). Ainsi, certains auteurs recommandent la prudence quant à l'emploi de CGR SAGM chez le nouveau-né en insuffisance rénale et/ou hépatique sans données cliniques pour appuyer cette affirmation (20).

Le CPAD-1, ajouté aux CGRs, a une fonction principalement anticoagulante. Cette propriété d'anticoagulation est intéressante dans le cas d'exsanguino-transfusion ou de circulation extra-corporelle. D'autre part, le taux d'hématocrite final des CGR CPAD-1 est plus élevé que les CGR SAGM (70 à 80% vs 50 à 70%). Cependant, le CPAD-1 est inférieur à la SAGM concernant la capacité de conservation des CGR. En effet, les CGRs CPAD-1 irradiés atteignent plus rapidement les seuils critiques de potassium que les CGRs SAGM irradiés (14 jours vs 28 jours, Tableau 5) et présentent également des modifications métaboliques rapides, dès la première semaine, avec augmentation de l'acide lactique et diminution du sodium et du glucose (21). Actuellement, l'anticoagulant CPAD-1 n'est pratiquement plus utilisé en France

Tableau 6. Composition des différents additifs de conservation d'après la Société canadienne du sang, 2008 (4)

Composants	CPDA-1	SAG-M
Volume (ml)	63	100
Chlorure de sodium (mg)	-	877
Dextrose (mg)	2 000	900
Adénine (mg)	17,3	16,9
Mannitol (mg)	-	525
Citrate de sodium (mg)	1 660	-
Acide Citrique (mg)	206	-
Phosphate Monosodique (mg)	140	-

Aucune complication liée à la toxicité directe de la solution SAGM ou d'hyperkaliémie symptomatique n'a été rapporté pour les transfusions de faibles volumes (≤ 20 ml/kg) à débit ≤ 5 ml/kg/heure chez le nouveau-né, quel que soit son terme de naissance. Ainsi, de nombreuses recommandations internationales (Canada (4), Irlande (2), Grande- Bretagne (6)) valident son utilisation dans cette indication. En ce qui concerne la durée de stockage possible dans ce

contexte, aucun argument n'a été avancé et l'administration semble possible jusqu'à 42 jours de conservation pour les CGR SAGM en l'absence d'irradiation du CGR (cf 1.1.3) sans crainte de complication liée à l'additif.

Cependant, deux contextes cliniques particuliers peuvent être distingués. Le premier concerne les transfusions de faible volume chez le nouveau-né prématuré bénéficiant d'un protocole don unique pour lesquelles une durée de conservation maximale de 28 jours est recommandée sur la base d'un accord professionnel. Le second concerne les nouveau-nés et les nourrissons instables en défaillance cardio-respiratoire relevant de soins en unité de réanimation, où l'administration de CGR ≤ 14 jours est préférable compte tenu de la possible association entre la transfusion de CGR de plus de 14 jours et l'apparition ou la progression d'une défaillance multi-viscérale (16, 17).

Proposition de recommandations :

C	Chez le nouveau-né de plus de 32 semaines d'âge postmenstruel et pesant plus de 1 500 grammes le jour de la transfusion, stable sur le plan cardio-respiratoire, pour une transfusion de CGR d'un volume ≤ 20 ml/kg et à un débit réglé ≤ 5 ml/kg/h, les CGR SAG-mannitol peuvent être utilisés pendant toute leur durée réglementaire de conservation, c'est-à-dire inférieure ou égale à 42 jours.
----------	--

AE	Chez le nouveau-né d'âge postmenstruel inférieur ou égal à 32 semaines ou pesant moins de 1 500 grammes le jour de la transfusion ou bénéficiant d'un protocole « don unique », pour une transfusion de CGR d'un volume ≤ 20 ml/kg et à un débit réglé ≤ 5 ml/kg/h, la durée de conservation maximale recommandée du CGR SAG-M est de 28 jours. Chez le nouveau-né et le nourrisson instables sur le plan cardio-respiratoire, pour une transfusion de CGR d'un volume ≤ 20 ml/kg et à un débit réglé ≤ 5 ml/kg/h, il est recommandé d'utiliser des CGR SAG-M conservés depuis une durée inférieure ou égale à 14 jours.
-----------	--

► **Transfusion massive, exsanguino-transfusion et transfusion fœtale : Concentrés de globules rouges de durée de conservation ≤ 5 jours**

Tableau 7. Recommandations internationales concernant l'utilisation des concentrés globulaires frais chez le fœtus et le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives.	<u>Indications :</u> - Transfusions massives chez le nouveau-né, - Exsanguino-transfusions, - Techniques d'épuration extra-corporelle du CO₂. <u>Durée de conservation < 7 jours</u>
Société canadienne du sang, 2008, (4), Canada	Guide de la pratique transfusionnelle	- Toutes transfusions rapides ou de plus de 20 ml/kg chez le nouveau-né nécessitent un CGR de moins de 5 jours.
Société	Les transfusions de	- Pour toutes transfusions rapides à gros volumes,

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
canadienne de pédiatrie, 2002 (5), Canada	globules rouges chez le nouveau-né : des directives révisées	utiliser du sang de moins de 5 jours.
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2), Irlande	Transfusion of blood components to infants under four months	En cas de perte aiguë de sang : - CGR de groupe O, Rhésus négatif, plasma-réduit, CPDA-1 et < 5 jours, - Un réchauffeur de sang est recommandé pour des transfusions > 25 ml/kg, - Si des CGR CPDA-1 non disponibles, CGR SAG-M < 5 jours sont préférables.
British Society for Haematology, 2009, (6), Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	- Recommandé pour les exsanguino-transfusions et les transfusions de larges volumes.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	- Pour les transfusions massives (> 80 ml/kg/24 h) ou avec une vitesse de perfusion > 5 ml/kg/h, les CGR devront avoir < 5 jours.

Synthèse et proposition de recommandation :

Les concentrés de globules rouges dit « frais » correspondent à des CGR conservés depuis ≤ 5 jours, dans les différentes recommandations internationales (2, 4, 5, 8), à l'exception de la France dont la limite de conservation avait été fixée à < 7 jours (1). Leur intérêt dans la pratique transfusionnelle à la période périnatale a déjà été évoqué dans le paragraphe précédent (cf. 1.1.1.1). En effet, l'allongement de la durée de stockage des CGR s'accompagne d'une augmentation importante de sa concentration en potassium extra-cellulaire. Ainsi, des cas d'hyperkaliémie mortelle chez le nouveau-né induite par des transfusions de larges volumes (> 20 ml/kg) ou à débit de transfusion élevé (> 5 ml/kg/heure) avec des CGR ayant une durée de stockage ≥ 6 jours ont été rapportés (2, 18).

Compte tenu du risque d'hyperkaliémie induite par la transfusion, les recommandations internationales recommandent l'administration de CGR conservés depuis ≤ 5 jours ou < 7 jours pour la France dans tous les cas de transfusions de gros volumes (> 20 ml/kg) ou à débit d'administration rapide (> 5 ml/kg/h) à la période périnatale comprenant la transfusion fœtale, l'exsanguino-transfusion et tous les cas de transfusion massive chez le nouveau-né (1, 2, 4-6, 8).

Il n'existe pas actuellement de consensus quant à l'additif à utiliser pour les transfusions fœtales massives, de débit supérieur à 5 ml/kg/h, et les exsanguino-transfusions chez le nouveau-né. Plusieurs recommandations internationales valident l'utilisation de CGR SAGM ≤ 5 jours pour les transfusions massives (6) et pour les besoins transfusionnels liés à la chirurgie cardiaque néonatale (2, 7). Ces recommandations sont de bas grades ou relèvent d'un accord professionnel.

Cependant, selon le contexte clinique (hypovolémie, défaillance multi-viscérale) ou par crainte de la surcharge volémique, la réduction de volume (cf.1.1.2), le fractionnement du volume total à transfuser et la transfusion isovolémique peuvent être envisagés, bien que cela soit peu documenté dans la littérature.

Proposition de recommandation :

C	Lors de transfusions de CGR de volume supérieur à 20 ml/kg ou de plus de 80 ml/kg/24 h ou à un débit supérieur à 5 ml/kg/h chez le nouveau-né, il est recommandé d'utiliser des CGR conservés depuis une durée inférieure ou égale à 5 jours en raison du risque d'hyperkaliémie symptomatique.
----------	---

AE	Lors d'une transfusion fœtale, il est recommandé de transfuser des CGR conservés depuis une durée inférieure ou égale à 5 jours.
-----------	--

AE	Lors d'une exsanguino-transfusion chez le nouveau-né, il est recommandé de transfuser des CGR conservés depuis une durée inférieure ou égale à 5 jours.
-----------	---

1.1.2 Transformation « Réduction de volume »

Tableau 8. Recommandations internationales concernant la réduction de volume des concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives.	- Si nécessité de contrôle du volume à injecter chez le nouveau-né, - En cas de transfusion massive, pour éliminer la majeure partie de la solution de conservation en phase liquide.

Synthèse et proposition de recommandations :

Dénomination abrégée : CGR Réduit de volume.

Définition et description :

- Le contenu en hémoglobine et les caractéristiques relatives à l'aspect et au taux d'hémolyse sont identiques à ceux du produit d'origine ;
- L'hématocrite minimal est de 70 %.

La réduction de volume est obtenue par centrifugation d'un CGR déleucocyté. Elle aboutit à une augmentation de l'hématocrite du CGR $\geq 70\%$. Il s'agit, cependant, d'une mesure nécessitant du temps supplémentaire avant la délivrance.

Les intérêts de la réduction de volume à la période périnatale sont :

- D'éliminer une partie de la solution de conservation et du potassium extra-cellulaire du CGR potentiellement toxiques pour les transfusions de gros volumes ;
- D'éviter la surcharge volémique liée à la transfusion.

Proposition de recommandation :

C	Il est recommandé de transfuser un CGR réduit de volume lors d'une transfusion fœtale en dehors du contexte de l'urgence.
----------	---

1.1.3 Transformation « Irradiation par rayonnements ionisants »

Tableau 9. Recommandations internationales concernant l'irradiation par rayonnements ionisants des concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives.	- Recommandée en cas de transfusion intra-utérine, d'exsanguino-transfusion ou de transfusion massive (> 1 masse sanguine) chez le prématuré.
Société canadienne de pédiatrie, 2002 (5), Canada	Les transfusions de globules rouges chez le nouveau-né : des directives révisées	- Recommandations : 1) En cas de don dirigé provenant de parents du 1 ^{er} ou du 2 nd degré, compte tenu du risque de réaction de greffon contre l'hôte, 2) Transfusion <i>in utero</i> , 3) Antécédents de transfusion <i>in utero</i> ou de don dirigé provenant d'un parent pour une transfusion de faible volume. - Après irradiation, le CGR doit être transfusé dans les 24 heures (risque d'hyperkaliémie).
British Society for Haematology, 2009 (6), Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	- Recommandée en cas d'exsanguino-transfusion (non obligatoire si besoin urgent et absence d'antécédent de transfusion <i>in utero</i>)
Gibson <i>et al.</i> , 2004 (3), Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	- Recommandée pour : 1) Les transfusions intra-utérines (niveau de preuve 3, grade B), 2) Les échanges transfusionnels de GR après transfusions <i>in utero</i> (niveau de preuve 3, grade B), 3) Les transfusions standards post-natales avec antécédent de transfusion <i>in utero</i> (niveau de preuve 3, grade B), 4) Quand le donneur est un parent du 1 ^{er} ou 2 nd

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		degré ou un donneur sélectionné selon son profil HLA (niveau de preuve 3, grade B), 5) Immunodéficiência prouvée ou suspectée (niveau de preuve 3, grade B), - Dose d'irradiation = 25 Gy, - Pour les transfusions in utero et massives : dons de moins de 5 jours administrés dans les 24 heures max suivant l'irradiation (niveau de preuve 4 grade C), - Pour les transfusions standard : l'irradiation peut être effectuée dans les 14 premiers jours suivant la collecte et le CGR stocké pendant les 14 jours suivant l'irradiation (niveau de preuve 4, grade C).
Liumbruno <i>et al.</i> , 2009 (10), Italie	Recommandations for the transfusion of red blood cells	Indications : - Transfusion fœtale et transfusions suivantes chez nouveau-né avec poids de naissance $\leq 1\,500$ g et/ou d'âge gestationnel ≤ 30 SA, - Nouveau-né souffrant d'un déficit immunitaire cellulaire congénital, - Nouveau-né transfusé avec sang de donneurs apparentés au 1^{er} ou 2nd degré. Délai de conservation : - En cas de transfusion fœtale, à la période néonatale, ou à risque d'hyperkaliémie, les CGR irradiés devront être administrés dans un délai de 48 heures après l'irradiation, - Pour les autres cas, le CGR doit être irradié dans les 14 premiers jours de stockage puis doit être transfusés dans les premiers 28 jours après la collection.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	Indications : - Transfusions intra-utérines et toutes transfusions jusqu'à 6 mois après l'âge du terme, - Prématurés $< 1\,500$g de poids de naissance et/ou nés < 32 SA (jusqu'à 6 mois après l'âge du terme), - CGR dont le donneur est un parent du 1^{er} au 3^{ème} degré.
Treleaven <i>et al.</i> , 2011 (9), Royaume-Uni	Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force	<u>Recommandations :</u> - Pour les transfusions intra-utérines ou les échanges transfusionnels à la période néonatale, les CGR irradiés doivent être administrés dans les 24 heures suivant l'irradiation ou lavés avant l'administration en raison du risque d'hyperkaliémie (1A), - Tous types de sang devraient être irradiés dans le cadre d'une transfusion intra-utérine (1B), - L'irradiation du sang est essentielle en cas d'échange transfusionnel consécutif à une transfusion intra-utérine ou si le donneur est un parent du 1^{er} ou 2nd degré (1B), - Pour les autres circonstances d'échange transfusionnel, l'irradiation est recommandée mais ne doit pas retarder la transfusion (1C), - Pour les transfusions intra-utérines et les

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		échanges transfusionnels, le sang doit être administré dans les 24 heures suivant l'irradiation et doit être collecté depuis ≤ 5 jours (1A), - L'irradiation n'est pas nécessaire pour les transfusions standards du nouveau-né prématuré et à terme, sauf en cas d'antécédent de transfusion <i>in utero</i> et ce jusqu'à 6 mois après l'âge du terme et si le sang provient d'un parent du 1^{er} ou 2nd degré (2C), - Il n'est pas nécessaire d'irradier les CGR pour les enfants bénéficiant d'une chirurgie cardiaque, sauf si coexistence d'un déficit immunitaire portant sur les lymphocytes T (2B).
Conseil supérieur de la santé, 2010 (11), Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	- Si besoin le sang peut être irradié pour des transfusions standards avec un délai maximum de 48 heures pour l'administrer après irradiation et de 24 heures en cas de transfusion massive, - Indications : 1) Transfusion intra-utérine, 2) Transfusion chez le nouveau-né $< 1\,500$ g, 3) Exsanguino-transfusion, 4) Transfusion standard après transfusion intra-utérine, 5) Donneur étant un parent du 1^{er} ou du 2nd degré ou compatibilité HLA proche, 6) En cas d'immunodéficience sévère prouvée ou suspectée, 7) ECMO chez le nouveau-né.
Société canadienne du sang, 2011 (12), Canada	Composants sanguins associés à un faible risque de transmission du CMV	- Risque bien défini de réaction du greffon contre l'hôte : 1) Fœtus recevant une transfusion intra-utérine, 2) Nouveau-né ayant reçu une transfusion intra-utérine, 3) Immunodéficience cellulaire congénitale. - Risque identifié mais non clairement défini de réaction du greffon contre l'hôte : 1) Prématurés.
Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, 2011 (13), Australie- Nouvelle Zélande	Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Update of the Guidelines for Gamma Irradiation of Blood Components, May 2003	- <u>Recommandations</u> : 1) Transfusions intra-utérines : irradiation indispensable, 2) Echanges transfusionnels : irradiation indispensable si antécédent de transfusion intra-utérine ou si le donneur est un parent. Irradiation recommandée dans les autres cas, dans la mesure où elle ne retarde pas la transfusion, 3) CGR prélevés depuis moins de 5 jours doivent être utilisés pour les transfusions intra-utérines et les échanges transfusionnels et doivent être transfusés dans les 24 heures suivant l'irradiation, 4) Transfusions standards : il n'est pas nécessaire d'irradier les CGR pour des transfusions de routine sauf si antécédent de transfusion intra-utérine ou si le sang provient d'un parent, 5) Nouveau-né prématuré : une considération

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		particulière doit être apportée pour fournir des produits irradiés aux enfants de < 28 SA et de < 900 g, et l'irradiation des produits fournis pour des enfants pesant < 1 300 g devrait être considérée, 6) Tous les nouveau-nés : si possible, l'irradiation des produits devrait être considérée, 7) Déficit immunitaire congénital : l'irradiation est recommandée devant toute suspicion ou diagnostic d'un déficit immunitaire lié aux lymphocytes T, 8) Déficit immunitaire acquis (VIH) : pas d'indication à l'irradiation.

Synthèse et propositions de recommandations :

L'irradiation est indiquée pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) en inactivant les lymphocytes résiduels du CGR. La GVH induite par la transfusion peut se manifester par différents signes tels que de l'hyperthermie, un rash érythémateux, des troubles digestifs avec entérocolite et hépatite, une aplasie médullaire avec leucopénie survenant dans un délai variable en post-transfusion. L'évolution de la GVH dans sa forme complète est fatale dans plus de 90% des cas (22, 23).

Très peu de cas de formes complètes de GVH post-transfusionnelle à la période périnatale ont été rapportés, probablement à cause de sa faible fréquence, de sa méconnaissance, des cas non rapportés par les équipes et de la pratique largement répandue de l'irradiation pour les produits sanguins labiles à destination du fœtus et du nouveau-né. En effet, un seul cas de GVH a été associé à la transfusion fœtale, 4 cas aux exsanguino-transfusions suivant une transfusion fœtale, 3 cas pour l'exsanguino-transfusion sans antécédent de transfusion fœtale et un cas chez un prématurissime après 3 transfusions standards (24, 25).

En l'absence de données cliniques probantes, l'irradiation est indiquée par les recommandations internationales pour les CGR destinés à la transfusion fœtale, à l'exsanguino-transfusion (consécutives ou non à la transfusion fœtale) et aux transfusions standards dans les suites de la transfusion fœtale (jusqu'au 6^{ème} mois d'âge corrigé [âge civil – date du terme pour les nouveau-nés prématurés] de l'enfant). Les transfusions standards à destination du nouveau-né grand prématuré (≤ 32 semaines d'âge post-menstruel ou $\leq 1\,500$ grammes le jour de la transfusion) divisent les différents experts internationaux argumentant sur le volume transfusé moindre en comparaison de la transfusion fœtale et de l'exsanguino-transfusion et sur la pratique répandue de la déleucocytation, sans aboutir à un consensus actuellement (8, 9, 12, 13, 22, 25).

Les autres indications de l'irradiation concernant le nouveau-né sont les CGR provenant d'un donneur apparenté du 1^{er} ou 2nd degré ou haploidentique au receveur et l'enfant souffrant d'un déficit immunitaire cellulaire congénital.

L'irradiation des CGR pose le problème chez le nouveau-né de la charge potassique du CGR transfusé, essentiellement pour les transfusions massives. En effet, le contenu en potassium d'un CGR irradié augmente plus rapidement que dans un CGR non irradié (Tableau 5), essentiellement dans les 48 heures suivant l'irradiation. Compte tenu de l'augmentation rapide du potassium extracellulaire juste après l'irradiation, plusieurs recommandations internationales recommandent l'administration du CGR dans les 24 heures suivant l'irradiation pour les transfusions fœtales, les exsanguino-transfusions et les transfusions massives (3, 5, 9, 11, 13), voire conseillent l'administration la plus rapide possible, dans les 3-4 heures post-irradiation (9). Ainsi, dans la mesure du possible, l'irradiation du CGR doit être extemporanée.

Concernant les transfusions standards, aucun cas d'hyperkaliémie n'a été rapporté, quelle que soit la modalité de conservation ou d'irradiation des CGR (24, 26).

La durée de conservation maximale d'un CGR irradié est de 28 jours après l'irradiation (25, 27), recommandation appliquée en France (si l'irradiation survient dans les 15 jours après la collecte).

Propositions de recommandation :

AE	Il n'est pas recommandé de prescrire la transformation « irradiation » du CGR pour les transfusions de volume ≤ 20 ml/kg et à un débit de perfusion ≤ 5 ml/kg/h chez le nouveau-né d'âge postmenstruel supérieur à 32 semaines ou de plus de 1 500 grammes le jour de la transfusion. Les indications recommandées de la transformation irradiation des CGR sont les suivantes en périnatalité : • les transfusions fœtales et toutes transfusions survenant par la suite jusqu'à 6 mois corrigé de l'enfant (soit délai entre la date de la transfusion de CGR ultérieure au terme et la date théorique du terme de l'enfant ≤ 6 mois) ; • les exsanguino-transfusions ; • les transfusions massives, c'est-à-dire de volume > 20 ml/kg ou > 80 ml/kg/24 h ou à un débit de perfusion > 5 ml/kg/h ; • les déficits immunitaires cellulaires congénitaux, avérés ou suspectés ; • le don dirigé d'un donneur apparenté en raison du risque d'haplo-identité HLA entre le donneur et le receveur.
----	--

Il n'est pas possible de produire des recommandations en termes d'indications d'irradiation chez le nouveau-né de moins de 32 semaines postmenstruel ou de poids inférieur à 1 500 grammes recevant des transfusions de volume inférieur ou égal à 20 ml/kg.

C	Dans le cadre de transfusion fœtale, compte tenu du risque d'hyperkaliémie symptomatique, il est recommandé de transfuser dans les 24 heures suivant l'irradiation du CGR.
---	---

AE	Dans le cadre d'exsanguino-transfusion et de transfusion massive, compte tenu du risque d'hyperkaliémie symptomatique, il est recommandé, de transfuser dans les 48 heures suivant l'irradiation du CGR. En cas d'impossibilité, l'indication de l'irradiation mérite d'être reconsidérée.
----	---

AE	En cas d'urgence, il n'est pas recommandé de prescrire de CGR irradiés de façon à ne pas retarder la transfusion.
----	--

1.1.4 Transformation « Préparation pédiatrique » et pratique du « don unique »

► Recommandations internationales concernant la pratique de la « préparation pédiatrique » et du protocole « don unique »

Tableau 10. Recommandations internationales concernant la transformation "préparation pédiatrique" et la pratique du « don unique » destinées aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Indication : transfusions répétées chez le nouveau-né, afin de diminuer le nombre de donneurs, - Durée de stockage maximale : 42 jours.
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2), Irlande	Transfusion of blood components to infants under four months	- Indication : nouveau-né prématuré nécessitant des transfusions de faibles volumes (<20 ml/kg sur 3- 4 heures), - Attribution d'un CGR frais (moins de 5 à 7 jours) lors de la première transfusion et aliquotage stérile, - Durée totale de stockage du CGR aliquoté : 35 jours.
British Society for Haematology, 2009 (6), Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	- Durée de stockage maximale : 35 jours, - A administrer à la dose de 10 à 20 ml/kg et au débit de 5 ml/kg/h.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	- Les préparations pédiatriques doivent être privilégiées pour les transfusions des nouveau-nés prématurés sur la base de 15 ml/kg sur 3 heures, - Le CGR divisé peut être conservé dans une solution de stockage et jusqu'à 35 jours sans problème, à condition d'une vitesse d'administration ≤ 5 ml/kg/h.
Australian Red Cross, 2009, (28), Australie	Blood component information. Circular of information. An extension of blood component labels	- Volume de 25 à 100 ml, hématocrite 50-70%, hémolyse à expiration < 0,8%, leucocyte < 1×10^6/unité, - Durée de stockage : 35 jours.
Conseil supérieur de la santé, 2010 (11), Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	- Division d'un concentré érythrocytaire prélevé depuis moins de 5 jours en poche de 90 à 100 ml, - Soluté de conservation SAG-M. Conservation à + 2 à 6°C. Durée de stockage

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		maximale : 42 jours, - Nombre de leucocytes résiduels < 1 X 10 ⁶ /unité.

► **Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de la transfusion de CGR transformés en « préparation pédiatrique » et conservés de manière prolongée chez le nouveau-né prématuré dans le cadre du protocole « don unique »**

Tableau 11. Etudes publiées depuis 2002 évaluant l'efficacité transfusionnelle et l'innocuité de CGR selon leur durée de stockage chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Strauss <i>et al.</i> , 2004, (29), Etats-Unis Niveau de preuve= 4	Etude observationnelle	Evaluer la survie des GR transfusés selon leur durée de stockage	Prématurés nécessitant une transfusion de CGR Exclusion : nouvelle transfusion dans les 3 semaines suivant l'injection des GR biotynilés	Administration de GR biotynilés (15 ml/kg) pour suivre leur évolution post-transfusion. Comparaison de CGR ≤ 21 jours (n=7) et de CGR de 22 à 42 jours (n=7) conservés dans AS-3	3 mesures de survie des GR biotynilés: 1) 24 heures post-transfusion (7 vs 7) 2) espérance de vie moyenne des GR (3 vs 5) 3) demi-vie des GR (3 vs 5)	- Durée moyenne de stockage des CGR = 24 jours (de 3 à 42 jours) - Aucune différence sur la survie à 24 heures (p=0,3), la demi-vie (p=0,36) ou l'espérance de vie (p=0,36) entre CGR < 21 jours et CGR stockés de 22 à 42 jours <u>Commentaires</u> : étude de faible puissance
Fernandes da Cunha <i>et al.</i> , 2005(30) Brésil Niveau de preuve= 2	Etude prospective randomisée contrôlée 05/2002-12/2003	Mesurer l'innocuité et efficacité de CGR CPAD-1 stockés jusqu'à 28 jours chez le nouveau-né prématuré	Nouveau-né né < 37 SA, pesant < 1 500 g, transfusé au moins 1 fois Exclusion : Malformations congénitales Anémie hémolytique Nécessité d'une exsanguino-transfusion, d'une	Nouveau-nés prématurés recevant des CGR irradiés et leucodéplétés stockés ≤ 3 jours (C) (n=26) vs jusqu'à 28 jours maximum (préparation pédiatrique) (I) (n=26).	-Age du CGR à la transfusion -Ionogramme et recherche bactérienne et fongique sur le CGR avant transfusion -Signes vitaux (FC, FR, SatO ₂ , TA, T°C) et ionogramme	1) Age des CGR supérieur dans groupe I (9±8,9 jours vs 1,6±0,6 jours, p<0,001) 2) Potassium dans les CGR stockés jusqu'à 28 jours supérieur au CGR ≤ 3 jours (29,7±18,3 mmol/L vs 19,8±12,3 mmol/L, p<0,001) 3) Pas de différence sur les signes vitaux, l'hématocrite ou le potassium pré- et post-transfusions

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			transfusion massive ou plus d'une transfusion standard par 24 heures	Stratification sur le poids lors de la 1 ^{ère} transfusion	sanguin de l'enfant avant et après transfusion -Hématocrite (%) des enfants (J28, 40 SA) -Quantités transfusées (ml/kg) -Nombre de donneurs allogéniques	4) Nombre de transfusions et volumes transfusés identiques dans les 2 groupes 5) Exposition aux donneurs allogéniques inférieure (1,5±08 vs 4,3±3,4, p<0,001) 6) 3,4 transfusions avec 1 CGR stocké jusqu'à 28 jours <u>Conclusion</u> : Réduction de l'exposition aux donneurs allogéniques en toute sécurité chez le prématuré <u>Commentaires</u> : Produits irradiés conservés 28 jours. Transfusion de 15 ml/kg administrés sur 4 heures
Fergusson <i>et al.</i> , ARIP trial, 2012 (31) Canada Niveau de preuve= 1	Essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle 05/2006-06/2011	Evaluer si les CGR stockés depuis ≤7jours réduisent la morbidité et morbidité des prématurés hospitalisés en unité de soins intensifs comparativement à la pratique du don dédié (durée de stockage 2 à 42 jours)	Nouveau-né pesant <1 250 g requérant une transfusion de GR Exclusion : -Transfusion réalisée avant inclusion -Nécessité d'un échange transfusionnel ou d'une transfusion massive -Don dirigé	Transfusions avec préparations pédiatriques avec durée de stockage maximale de 42 jours (n=189) (C) vs CGR frais ≤ 7 jours (n=188) (I)	-Primaire : score composite de devenir comprenant la mortalité, les morbidités sévères et le syndrome de défaillance multi-viscérale -Secondaire : morbidités néonatales sévères pris individuellement, infections nosocomiales	1) L'âge moyen des CGR administrés était moins élevé dans le groupe CGR frais (5,1±2 jours vs 14,6±8,3 jours, p<0,001) 2) Le nombre moyen de donneurs allogéniques était plus élevé dans le groupe CGR frais (3,7 vs 2,08) 3) Le volume transfusé total par transfusion et le nombre de transfusions étaient identiques dans les 2 groupes 4) Pas de différence sur le score composite de devenir (RR=1, IC95%=[0,82-1,21]), morbidités

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			-Etat moribond à l'arrivée dans le service ou Décès probable dans le service (malformations congénitales sévères) -Indication médicale de CGR frais		-Tertiaire : durée de ventilation mécanique, besoin de supports inotropes, durée d'hospitalisation	néonatales sévères (HIV, BPD, rétinopathie, ECUN, infections), durée de ventilation et durée de séjour. 5) Pas de différence après stratification sur l'âge gestationnel, le poids ou le sexe. <u>Conclusion :</u> La transfusion de CGR frais n'améliorait pas la mortalité et les morbidités des extrêmes prématurés hospitalisés en soins intensifs. Cette pratique n'est pas recommandée à la faveur du don dédié. <u>Commentaires :</u> Très peu de CGR en préparation pédiatrique ont été transfusés au-delà de 14 jours (n=12 enfants)

► Quelle est la population concernée par le protocole « don unique »?

Tableau 12. Facteurs de risque associés à la nécessité de transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
Maier <i>et al.</i> , 1996 (32) Allemagne	Etude épidémiologique	Identifier les facteurs déterminant la réalisation de	Prématurés avec un poids de naissance < 1 500 g inclus	Comparaison entre enfants traités par Rh-EPO	En analyse univariée, les facteurs favorisant la survenue de transfusion(s): 1) Poids de naissance < 1 250 g (OR=3,05, p=0,026 si PN entre 1 000 et 1 250 g et OR=11,22, p<0,001 si PN < 1 000g)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
Niveau de preuve=4	rétrospective	transfusions chez les nouveau-nés grands prématurés traités par RhEPO	dans le 2 ^{ème} essai multicentrique européen sur l'évaluation de la Rh EPO pour prévenir les transfusions de CGR et traités par RhEPO (n=120)	transfusés (I) (n=60) vs non transfusés (C) (n=60) Analyse univariée et utilisation d'un modèle de Cox (avec hypothèse des risques proportionnels) pour l'analyse multivariée.	2) Terme de naissance ≤ 28 SA (OR=4,02, $p<0,001$) 3) Prélèvements sanguins $\geq 1\text{ml/kg/j}$ (OR=17,45, $p<0,001$) 4) Taux d'hématocrite à la naissance $\leq 48\%$ (OR=2,62, $p=0,017$) 5) Ventilation mécanique (OR=2,35, $p=0,028$) Analyse multivariée : modèle de Cox Prélèvements sanguins (ml/kg/j) (RR=2,78, IC95%=[2,08-3,71]) Poids de naissance (100 g) (RR=0,8, IC95%=[0,7-0,9]) Age gestationnel (SA) (RR=0,84, IC95%=[0,71-0,99]) Taux d'hématocrite initial (%) (RR=0,9, IC95%=[0,91-0,99]) <u>Commentaires :</u> - Grande variabilité de pratiques transfusionnelles entre les centres - Faiblesse méthodologique - Protocole transfusionnel <u>libéral</u> : (Enfants ventilés avec $\text{FiO}_2 \geq 40\%$ dans les 15 premiers jours de vie : seuil transfusionnel [Hb] =14 g/dl)
Hosono et al., 2006 (33) Japon Niveau de preuve=4	Etude épidémiologique que rétrospective (1995-2000)	Identifier les facteurs prédictifs de transfusion chez le prématuré traité par RhEPO	Nouveau-nés extrêmes prématurés admis dans le centre investigateur (n=54) Exclusion : - âge gestationnel de 22 ou 23 SA - admission après 24 heures de vie - malformations majeures ou	Comparaison de la population d'enfants décédés (n=10) et vivants à la sortie d'hospitalisation (n=44). Puis comparaison des enfants survivants transfusés (I) (n=27) ou non (C)(n=17)	50% des transfusions étaient réalisés avant le 20 ^{ème} jour de vie Besoin transfusionnel moyen des survivants transfusés 4,7 transfusions $\pm 2,7$ En analyse univariée : La transfusion était associée à : - Age gestationnel plus bas ($25,8 \pm 1,6$ vs $28,3 \pm 2,4$, $p<0,01$) - Poids de naissance plus bas (738 ± 143 vs 853 ± 76 , $p<0,01$) - [Hb] à la naissance plus basse $14,7 \pm 2$ vs $16 \pm 1,2$, $p=0,01$) - Score Apgar à 5 min plus bas ($5,9 \pm 1,9$ vs $6,9 \pm 1,8$, $p=0,04$) - Durée de ventilation mécanique plus longue ($61,9 \text{ j} \pm 30,3$ vs $33,9 \text{ j} \pm 25,4$, $p=0,01$) - Durée d'oxygénodépendance plus longue ($37,1 \text{ j} \pm 23,4$ vs $11,4 \text{ j} \pm 19,8$, $p<0,01$) - Durée de photothérapie plus courte ($8 \text{ j} \pm 1,5$ vs $10,4 \text{ j} \pm 2,3$, $p<0,01$) - Prélèvements sanguins plus importants ($13,8 \text{ ml} \pm 2,1$ vs $12,5 \text{ ml} \pm 1,4$, $p=0,01$)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
			anomalies chromosomiques	Analyse univariée et régression logistique des facteurs de risque	- Délai de mise en place de la nutrition entérale plus long (4,9 j±1,8 vs 3,8 j ±1,8, p=0,03) Régression logistique : Les facteurs associés de manière indépendante au nombre de transfusions étaient : 1) [Hb] à la naissance (baisse 1g/dl) (OR=2,61, IC95%=[1,18-5,77]) 2) Poids de naissance (baisse 100 g) (OR=3, IC95%=[1,22-7,39]) 3) Age gestationnel (baisse d'1 SA) (OR=1,89, IC95%=[1,04-3,42]) <u>Commentaires :</u> Protocole transfusionnel : Enfants ventilés avec FiO₂≥40% et âgés de ≤ 7 jours : seuil transfusionnel [Hb] =12 g/dl Enfants en ventilation spontanée avec FiO₂<30% ou âgés de plus de 15 jours : seuil transfusionnel [Hb] =8 g/dl Volume transfusé = 10 ml/kg
Jeon et Sin, 2013 (34) Corée Niveau de preuve=4	Etude épidémiologique rétrospective (05-2008/05-2009)	Identifier les facteurs prédictifs de transfusion chez le prématuré de poids de naissance <1 500 g	Prématurés de poids de naissance < 1 500 g admis dans le centre investigateur lors de la période d'inclusion Exclusion : -maladie hémolytique immune	Comparaison des enfants transfusés (I) (n=39) vs non transfusés (C) (n=11) Analyse univariée puis régression logistique à la recherche des facteurs	39/50 (78%) des prématurés ont nécessité au moins 1 transfusion de CGR au cours du séjour hospitalier. 27/39 (69%) ont nécessité plusieurs transfusions de CGR Les facteurs associés à la transfusion de CGR étaient : - Age gestationnel : risque augmenté de 2,24 [1,13-4,43] si terme < 28 SA (volume transfusé 60 ml/kg) et 2,09 [1,05-4,15] si terme entre 28 et 31 SA (volume transfusé 22 ml/kg) par rapport aux enfants nés ≥ 32 SA (volume transfusé 6,7 ml/kg). - Poids de naissance (p=0,045) - Prélèvements sanguins (p<0,001) - Eutrophe à la naissance / hypotrophe : RR=1,66, IC95%=[1,02-2,71] - Nutrition parentérale prolongée (≥3 sem) : R=1,6, IC95%=[1,15-

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
			- anasarque - anomalies congénitales sévères	associés	2,23] - Gain de poids < 25% le premier mois de vie : RR=1,52, IC95%=[1,08-2,15] <u>Commentaires :</u> - Indications et protocole transfusionnel non décrits - Faible puissance et méthodologie

Synthèse et proposition de recommandations :

La transformation pédiatrique correspond à la division aseptique d'un CGR déleucocyté en plusieurs unités permettant plusieurs transfusions de faibles volumes. Un CGR transformé en préparation pédiatrique peut être utilisé pour plusieurs receveurs. La demande de transformation « préparation pédiatrique » peut être largement demandée pour des transfusions de faibles volumes (< 50 ml), évitant ainsi la dispensation d'un CGR complet.

Le protocole « don unique » correspond à un CGR divisé en préparation pédiatrique conservé pour un unique receveur. Cette pratique est intéressante, en dehors du contexte de l'urgence, pour les nouveau-nés prématurés requérant ≥ 2 transfusions de faibles volumes (volume ≤ 20 ml/kg à ≤ 5 ml/kg/heure) à la période néonatale permettant la réduction de l'exposition du nouveau-né à de multiples donneurs. La pratique du protocole « don unique » ne doit pas être généralisée à l'ensemble des nouveau-nés prématurés, mais spécifiquement à ceux présentant un risque de multi-transfusions, et doit être envisagée dès la 1^{ère} transfusion. Seules des études rétrospectives de faibles puissances ont recherché les facteurs associés avec la survenue de transfusion(s) de CGR dans la population des nouveau-nés grands-prématurés. Ces études ont été réalisées pour la plupart en association avec le traitement par rHuhEPO en suivant des protocoles transfusionnels variables (libéral et plus restrictif). Cependant, les facteurs associés de manière constante dans toutes les études sont le terme de naissance < 28 SA et le poids de naissance < 1 000 g. D'autres facteurs ont été identifiés, comme le taux d'hémoglobine et d'hématocrite bas à la naissance, la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, les prélèvements sanguins importants, la survenue d'un sepsis et des durées de nutrition parentérale et de ventilation mécanique prolongées mais de manière variable selon les études (32-34).

Aucune complication notamment d'hyperkaliémie symptomatique lors de transfusions de faibles volumes à débit réglé (5 ml/kg/h) n'a été rapportée entre les CGR frais et les CGR « préparation pédiatrique » chez le nouveau-né prématuré, quelle que soit la durée de stockage du CGR (durée maximale 42 jours en l'absence d'irradiation, ou 28 jours si CGR irradié) ou la répétition des transfusions. Cependant, la durée de conservation moyenne des CGR « préparation pédiatrique » administrés aux nouveau-nés était de $9 \pm 8,9$ jours et de $14,6 \pm 8,3$ jours dans les études récentes (30, 31). Ainsi, en l'absence de données sur l'administration de CGR ayant une conservation prolongée jusqu'à 42 jours, il semble licite de proposer, dans le cadre du « don unique » chez le nouveau-né prématuré, une durée de conservation maximale de 28 jours.

Quelques auteurs soulignent une possible association entre la survenue de perforations digestives ou d'entérocolites ulcéro-nécrosantes dans les 48 heures suivant une transfusion de CGR avec l'exposition répétée à un même donneur. Bien que ce ne soient pas des données possédant une rigueur scientifique suffisante basée sur quelques cas rapportés, le changement de donneur pour une prochaine transfusion sanguine pourrait être envisagé dans ce cas (35, 36).

Ainsi, la pratique du « don unique » met en opposition, pour les nouveau-nés multi-transfusés, la possibilité de réductions de l'exposition à différents donneurs allogéniques, sous-tendant la réduction de contamination infectieuse du receveur, et la transfusion de CGR de faible durée de conservation. Compte tenu du risque de transmission infectieuse faible connu actuellement, la pratique du « don unique » pourrait être remise en cause.

Proposition de recommandation :

AE	Le don dédié, ou protocole donneur unique, n'est recommandé que chez les nouveau-nés prématurés pour lesquels sont prévues des transfusions de CGR de moins de 20 ml/kg répétées, dans un délai n'excédant pas 28 jours.
-----------	--

1.1.5 Reconstitution du Sang total

Tableau 13. Recommandations internationales concernant la transformation "sang total reconstitué" à destination du fœtus et du nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1) France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Indication : exsanguino-transfusion ou pour les techniques d'assistance cardio-respiratoire (CEC, ECMO, AREC) chez le nouveau-né, - Seule indication du « sang total » déleucocyté : transfusion massive du nouveau-né, à condition que le groupe ABO de l'enfant et de la mère permettent l'utilisation de GR et de plasma du même groupe.

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Conseil supérieur de la santé, 2010 (11) Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	- Concentré érythrocytaire déleucocyté O Rh négatif (sauf si la mère possède des anticorps qui nécessitent l'emploi d'un autre groupe sanguin) de moins de 5 jours + plasma frais congelé viro-inactivé de groupe AB, - Irradiation, - Utilisation limitée à 24 heures après la reconstitution, - Hématocrite final 40 à 50 %, - Indication : exsanguino-transfusion.

Tableau 14. Essais randomisés contrôlés publiés depuis 2002 étudiant les modalités d'utilisation du "sang total reconstitué" chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Mou <i>et al.</i> , 2004 (37) Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai contrôlé randomisé en double-aveugle, monocentrique	Comparer sang total frais < 48 h vs sang reconstitué (CGR CPDA-1 et PFC) pour le priming de la CEC pour la chirurgie cardiaque chez enfant < 1 an	Enfant < 1 an nécessitant une chirurgie cardiaque Exclusion : -Déficit immunitaire -Traitement par corticothérapie -Infection récente	Priming avec sang reconstitué (n=104) vs priming avec sang total frais (n=96)	-Bilan entrée-sortie -Durée de ventilation mécanique -Durée de séjour post-op en réanimation	Age médian des CGR reconstitués= 139,5 h (5,8 jours) (117- 162,7h) Pas de différence significative dans l'analyse primaire Résultats identiques en analyse de sous-groupes (enfants de moins de 28 jours de vie) En analyse en intention de traiter, supériorité du sang reconstitué sur le sang total : 1) Moins d'inflation liquidienne à 48 heures (p=0,003) 2) Durée d'hospitalisation en réanimation plus courte (p=0,04) 3) Durée de ventilation mécanique non significativement différente (p=0,09) <u>Conclusion</u> :

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						Supériorité du sang total reconstitué MAIS résultats obtenus en analyse secondaire avec faible seuil de significativité
Gruenwald <i>et al.</i> , 2008 (38) Canada Niveau de preuve=2	Essai contrôle randomisé, prospectif, 08/2001-03/2005	Comparer sang total frais (< 2 jours) vs sang total reconstitué depuis produits sanguins stockés pour la CEC et les 24 heures post-op de la chirurgie cardiaque chez enfant < 1 mois de vie sur les paramètres cliniques et biologiques post-op et sur le devenir	Enfant < 1 mois de vie devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle Exclusion : - Chirurgie urgente - Coagulopathie pré-existante	Sang total frais reconstitué leucodéplété d'un seul donneur ≤ 2 jours pour la CEC + toutes les transfusions les 24 heures suivant la chirurgie (groupe d'intervention I) (n= 31) vs produits sanguins standards stockés dans AS3 retirés par centrifugation avant administration, irradiation le jour de l'intervention (groupe contrôle C) (n=33) (Attribution du traitement par blocs de 4 à 6 patients)	- Perte par les drains thoraciques - Besoin en inotropes - Durée de ventilation mécanique - Infection post-op - Durée d'hospitalisation - Paramètres biologiques de coagulation, de kaliémie et de syndrome inflammatoire (cytokines)	- Diminution de l'âge des produits administrés (13,6 jours ± 7,7 (pour le groupe contrôle C) vs 1,9 ± 0,3 (pour le groupe d'intervention I) (p<0,0001)) - Réduction de l'exposition à des donneurs allogéniques (C 6,9±3,8 vs I 3,2±1,9 (p<0,0001)) - Réduction des pertes par drain thoracique à 24 heures (p=0,03) - Réduction du besoin en inotropes à 24 heures (p=0,02) - Diminution de la durée de ventilation mécanique (p=0,04) - Idem sur infection post-op (p=0,48) - Diminution de la durée d'hospitalisation totale (p=0,02) - Kaliémie plus basse tout au long de la CEC (p<0,05) - Interleukine-8 (p=0,003) et du TNFalpha (p=0,02) à 4 heures post-op significativement plus basses <u>Conclusion :</u> Supériorité du sang total frais reconstitué

Synthèse et propositions de recommandations :

Elle consiste à réaliser de manière aseptique un mélange de CGR, soit avec de l'albumine à une concentration proche de la concentration physiologique, soit avec du plasma frais décongelé.

Compte tenu de leur emploi dans le cadre de la transfusion massive ou l'exsanguino-transfusion, la durée de conservation des CGR avant reconstitution ne doit pas excéder 5 jours.

La reconstitution n'est autorisée que si elle est réalisée par un ETS. La durée de conservation du sang total reconstitué est de 6 heures. Une alternative acceptable consiste en l'administration concomitante sur la même voie d'abord des produits non reconstitués.

Elle est utilisée pour les échanges transfusionnels tels que l'exsanguino-transfusion et pour la réalisation de circulation extra-corporelle. En effet, le sang total reconstitué a montré sa supériorité par rapport au sang total frais pour le priming des circuits de circulation extra-corporelle pour la chirurgie cardiaque de l'enfant de moins de 1 an (37, 38).

Proposition de recommandations :

AE	Les indications de la reconstitution du sang total sont les techniques de circulation extracorporelle et les échanges transfusionnels dont l'exsanguino-transfusion.
----	--

1.1.6 Transformation « Déplasmatisation »

Tableau 15. Recommandation internationale concernant la déplasmatisation des concentrés globulaires destinés aux fœtus ou aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Objectif : réduction de la concentration d'un anticorps potentiellement dangereux présent dans le CGR, - Avant 3 mois de vie, présence d'IgG circulants maternels dans le sérum de l'enfant, d'où la nécessité de CGR compatibles avec le groupe ABO de la mère et l'enfant. Si impossible et transfusion massive, la déplasmatisation est à envisager pour réduire les anticorps anti-A et anti-B, - Rend impossible la préparation pédiatrique, - Péremption au bout de 6 heures.

Synthèse et proposition de recommandations :

La déplasmatisation est la soustraction de la majeure partie du plasma résiduel du concentré globulaire afin d'obtenir une quantité résiduelle en protéines plasmatiques $\leq 0,5$ g.

La déplasmatisation rend impossible la préparation pédiatrique par la suite.

AE	Dans les cas exceptionnels d'indication de transfusion de CGR de la mère immunisée contre les globules rouges de l'enfant, il est recommandé de transfuser des CGR déplasmatisés de façon à éliminer les anticorps potentiellement dangereux. Il n'est pas recommandé de transfuser des CGR déplasmatisés dans le cas d'une entérocolite avec polyagglutinabilité T.
-----------	--

1.1.7 Qualification « Phénotypé »

Tableau 16. Recommandations internationales concernant la qualification "phénotypé" des concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1) France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Formellement indiquée en présence d'anticorps anti-érythrocytaires provenant de la mère chez le nouveau-né et nouveau-né de sexe féminin, - Souhaitable chez tous les patients ayant une espérance de vie raisonnable.
Gibson <i>et al.</i> , 2004, (3) Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	- Transfusions avec CGR ayant le groupe ABO et RhD de l'enfant ou une alternative compatible sur ABO et RhD.

Proposition de recommandation :

B

Il est recommandé de prescrire la qualification « phénotypé » dans les situations suivantes :

Chez le nouveau-né de sexe féminin (prescription de la qualification « phénotype RHKEL1 ») ;

Chez le fœtus et le nouveau-né, en présence d'anticorps anti-érythrocytaires d'origine maternelle :

- contre au moins l'un des antigènes suivants : RH1, RH2, RH3, RH4, RH5 et KEL1 : prescription de la qualification « phénotype RH-KEL1 » ;
- contre au moins un antigène du globule rouge autre que ceux mentionnés précédemment : prescription de la qualification « phénotype étendu ».

1.1.8 Organisation de la recherche d'anticorps anti-érythrocytes (RAI) à la période néonatale

Tableau 17. Recommandations internationales concernant la qualification "compatibilisé" des concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Les CGR doivent être compatibilisés lorsqu'ils sont destinés à un nouveau-né ayant des anticorps anti-érythrocytaires transmis par la mère <i>in utero</i>, - Le test de compatibilité est à réaliser sur le sérum maternel et, si indisponible, sur le sérum de l'enfant.
Gibson <i>et al.</i> , 2004, (3) Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	- Compatibilisé avec tous les anticorps ABO ou atypiques des GR présents dans le plasma de la mère ou du nouveau-né.

Synthèse et proposition de recommandations :

L'enfant ne produit pas d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers avant 4 mois d'âge civil. Les seuls anticorps pouvant être présents chez lui sont d'origine maternelle, par passage transplacentaire *in utero*.

Ainsi, avant la première transfusion chez l'enfant de moins de 4 mois, il est recommandé de réaliser la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) avant la première transfusion chez la mère, dans la mesure du possible, sinon chez l'enfant. En cas de RAI positive, le test de compatibilité sera réalisé avec le sérum ou le plasma de la mère et, si indisponible, avec le sérum ou le plasma de l'enfant.

Proposition de recommandation :

C

Il est recommandé de disposer d'un résultat de recherche d'anticorps anti-érythrocytaires préalablement à la première prescription d'une transfusion de CGR chez un nouveau-né.

Cette recherche est réalisée préférentiellement chez la mère sur un prélèvement effectué entre 72 heures avant l'accouchement et 4 mois *post-partum*.

Le résultat de cette recherche est valide, que l'enfant ait été transfusé ou non, jusqu'à ses 4 mois d'âge civil et ce quel que soit le nombre de transfusions.

À défaut, la recherche est réalisée chez l'enfant. Sa durée de validité est également de 4 mois, que l'enfant ait été transfusé ou non, et ce quel que soit le nombre de transfusions.

Il est recommandé d'associer avant la première transfusion un test direct à l'antiglobuline (TDA) à la détermination de groupe chez l'enfant de moins de 4 mois d'âge civil.

Au-delà des 4 mois d'âge civil de l'enfant, il est recommandé d'effectuer une RAI comme chez l'adulte pour les transfusions ultérieures. En cas de RAI positive, l'épreuve de compatibilité sera réalisée avec le sérum ou le plasma de l'enfant.

1.1.9 Qualification « CMV négatif »

Tableau 18. Recommandations internationales concernant la qualification "CMV négatif" des concentrés globulaires destinés aux fœtus et aux nouveau-nés

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1) France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Prématurés de moins de 32 SA lorsque la mère est séronégative pour le CMV, dans la limite des produits disponibles.
Gibson <i>et al.</i> , 2004 (3) Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	- Indiquée pour les fœtus et les nouveau-nés de moins de 1 500 g, - Si urgence ou indisponible, CGR deleucocyté est une alternative acceptable.
National Users' Board Sanguin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	- Produits sanguins leucodéplétés sont considérés comme sans danger vis-à-vis du CMV (niveau de preuve 1, grade A2), - Recommandation : en cas de transfusion intra-utérine, compte tenu du faible risque de transmission avec les produits leucodéplétés, les produits administrés doivent être aussi sérologiquement négatifs pour le CMV.
Australian Red Cross, 2009, (28) Australie	Blood component information. Circular of information. An extension of blood component labels	- Transfusion intra-utérine, - Prématuré < 1 500 g de poids de naissance et nouveau-né immunodéprimés, - Si CGR CMV séro-négatif indisponible, produits leucodéplétés sont considérés comme offrant un bon de niveau de sécurité vis-à-vis de la transmission du CMV, mais non considérés comme équivalents aux produits négatifs pour le CMV.
Conseil supérieur de la santé, 2010, (11) Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	- Les concentrés déleucocytés sont des substituts acceptables en vue de réduire le risque de transmission du CMV, - Indications : 1) Transfusion intra-utérine, 2) Transfusion du nouveau-né < 1 500 g, 3) Transfusion chez un receveur immunodéprimé.
Société canadienne du sang, 2011, (12) Canada	Composants sanguins associés à un faible risque de transmission du CMV	- Tous les CGR bénéficient d'une réduction leucocytaire avant entreposage, - Recommandée que pour la transfusion intra-utérine, - Non recommandée chez le nouveau-né.

Synthèse et propositions de recommandations :

L'infection à CMV est particulièrement redoutée chez le nouveau-né. Elle peut être responsable de morbidités aiguës sévères parfois fatales et de troubles neuro-développementaux et sensoriels à long terme. Il n'existe actuellement aucun traitement étiologique ayant prouvé son efficacité dans le cadre de l'infection à CMV survenant à la période néonatale. Les sources de contamination du fœtus ou du nouveau-né peuvent être maternelles (séro-conversion en cours de grossesse, alimentation avec du lait maternel cru), ou nosocomiales (contamination dans l'unité de néonatalogie), ou secondaires à la transfusion de produits sanguins labiles. En France, l'alimentation avec du lait cru des nouveau-nés prématurés < 32 semaines d'âge post-menstruel n'est pas recommandée par l'AFSSAPS depuis 2005 en raison du risque de transmission du CMV à cette population vulnérable.

Avant la pratique de la déleucocytation, sans porter attention au statut sérologique des CGR, la fréquence des infections à CMV (excrétion du CMV par l'enfant) dans les unités de néonatalogie était de 8 à 28% selon les centres avec une particulière vulnérabilité des nouveau-nés de moins de 1 250 grammes, quel que soit le statut sérologique de la mère de l'enfant (39, 40). Les facteurs associés à la survenue d'une infection à CMV étaient une mère séropositive pour le CMV et l'importance du volume transfusé de CGR séropositif (41-43). Bien que, la plupart du temps, ces contaminations (dont l'imputabilité de la transmission par transfusion de CGR était possible) aient été complètement asymptomatiques à la période aiguë, quelques cas de décès ont été rapportés (39, 41). En parallèle, aucune évaluation du devenir à long terme de ces enfants n'a été effectuée.

Pour limiter le risque de contamination fœtale et néonatale par le CMV induit par la transfusion, l'emploi de CGR séronégatif pour le CMV a été proposé. Des études de faible puissance et de méthodologie médiocre ont montré l'absence de transmission du CMV par l'emploi de CGR séronégatif chez le nouveau-né (44) (Tableau 3). Cependant, bien que la qualification CMV négatif soit obtenue à partir de la négativité du test sérologique sur le CGR, elle n'exclut pas la présence du virus dans le CGR en cas de primo-infection avant la réaction sérologique (45). D'autre part, la prévalence de donneurs séropositifs pour le CMV est relativement élevée, rendant parfois la disponibilité de sang CMV négatif réduite.

Tableau 19. Résumé des études rapportant l'effet du statut CMV des CGR transfusés sur la transmission du CMV aux nouveau-nés prématurés

Références	Année de publication	Enfants prématurés séronégatifs pour le CMV et transfusés à la période néonatale présentant une virurie à CMV		Enfants non transfusés
		CGR CMV -	CGR CMV+	
Yeager <i>et al.</i> (41)	1981	0/90	10/74 (13,5%)	ND
Adler <i>et al.</i> (46)	1984	0 /34	7/25 (28%)	ND
Bhumra <i>et al.</i> (45)	1988	0/127	2/14 (14,2%)	ND
Lambertson <i>et al.</i> (47)	1988	0/127	8/236 (3,3%)	0/157
Galea <i>et al.</i> (44)	1992	0/9	2/46 (4,4%)	0/28

La mise au point et la large pratique de la déleucocytation des CGR ont apporté une solution potentielle au faible approvisionnement en CGR CMV négatif en montrant une efficacité dans la réduction de la transmission du CMV (48). Cet effet était observé pour une concentration résiduelle de leucocytes < 5x10⁶/unité (niveau de preuve 2b, recommandation grade A dans les

recommandations britanniques) (3). En France, la déleucocytation des CGR à 1×10^6 /unité est actuellement systématique depuis 1998.

Cependant, il existe peu de données sur ce point concernant le nouveau-né, ne permettant pas de conclure à l'efficacité de la déleucocytation seule sur la prévention de la transmission du CMV (49). En effet, une seule étude sur un échantillon de taille faible ($n=72$) a évalué l'effet de la déleucocytation sur la transmission du CMV par les transfusions de CGR séropositif chez le nouveau-né prématuré montrant une chute de la fréquence de transmission de 21 (9/42) à 0% (0/30) (50). Une étude prospective est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité de la combinaison de la déleucocytation et CGR CMV négatif sur une large cohorte d'enfants de poids de naissance $< 1\,500$ grammes (objectif d'inclusion : $n=1300$) (Clinical Trials NCT 00907686) (51).

Les recommandations internationales donnent comme indication absolue des CGR CMV négatif la transfusion fœtale (8, 11, 12, 28). L'autre indication des CGR CMV négatif pour la plupart des recommandations est le nouveau-né de poids de naissance $< 1\,500$ grammes (1, 3, 11, 28). En France, les indications habituelles des CGR CMV négatif en périnatalité sont la transfusion fœtale et chez les nouveau-nés avant la 32^{ème} semaine d'âge post-menstruel ou de moins de $1\,500$ grammes.

Actuellement, compte tenu du niveau de déleucocytation en France, il n'y a pas d'argument pour que la séronégativité pour le CMV du CGR leucodéplété réduise le risque de transmission de CMV par rapport à la leucodéplétion seule.

Proposition de recommandation :

AE

Il n'y a pas lieu de prescrire la qualification « CMV négatif » pour les CGR quels que soient le terrain, l'âge gestationnel ou la pathologie de l'enfant.

1.2 Différents types de dons de concentrés de globules rouges

1.2.1 Don dirigé

Tableau 20. Recommandations internationales concernant l'emploi du don dirigé chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Plus autorisé en France depuis le 4 janvier 1993, sauf nécessité thérapeutique (groupes sanguins exceptionnels, immunisations anti-érythrocytaires complexes), - Compatibilité entre le sérum du donneur et GR de l'enfant à vérifier en cas de don parent-enfant, - CGR irradié et déplasmatisé dans le contexte d'immunisation fœto-maternelle.
Société canadienne du sang, 2008, (4), Canada	Guide de la pratique transfusionnelle, chapitre 13 : Pratiques transfusionnelles chez le nouveau-né et l'enfant	- Dons dirigés autorisés par la Société Canadienne du Sang, - Aucune preuve de l'absence d'innocuité de cette pratique comparée aux donneurs allogéniques anonymes réguliers, notamment au niveau de la transmission de maladies.
Conseil supérieur de la santé, 2010 (11) Belgique	Bonnes pratiques de transfusions à l'usage des hôpitaux. N° 8381	- A l'exception de rares cas médicaux, le don dirigé doit être proscrit pour des raisons à la fois éthiques et sécuritaires, - Indications médicales acceptées : 1) Allo-immunisation anti-HLA ou anti-HPA rendant réfractaire aux transfusions de plaquettes (thrombopénie allo-immune néonatale), 2) Les groupes rares, 3) Les transfusions granulocytaires.

Synthèse et proposition de recommandation :

Le don dirigé correspond à une transfusion de CGR provenant d'un donneur apparenté au receveur au 1^{er} ou 2nd degré. Cette pratique est éthiquement discutable et expose à la transmission de maladies infectieuses transmissibles. Le don dirigé n'est plus autorisé en France depuis 1993. Cependant, il peut s'agir d'un recours nécessaire en cas de groupes sanguins exceptionnels ou d'immunisations anti-érythrocytaires hautement complexes, avec situation d'impasse transfusionnelle avérée et confirmée par le Centre national de référence pour les groupes sanguins.

D'autre part, l'haploidentité entre le donneur et le receveur nécessite l'irradiation des CGR.

La présence d'une allo-immunisation complexe entre la mère et son enfant, qui peut être une indication du don dirigé en l'absence de CGR homologues compatibles disponibles, impose la déplasmatisation en plus de l'irradiation (1, 4, 11).

Proposition de recommandation :

AE	Le don dirigé n'est indiqué qu'en cas de nécessité thérapeutique absolue du fait d'une immunisation érythrocytaire complexe en particulier en présence de groupes sanguins rares.
-----------	---

1.2.2 Sang placentaire autologue**► Recommandations Internationales****Tableau 21. Recommandations internationales concernant l'emploi du sang placentaire autologue pour les transfusions du nouveau-né**

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2) Irlande	Transfusion of blood components to infants under four months	- Réduction de l'exposition à des donneurs allogéniques - Potentielle contamination bactérienne, nécessité d'une technique de prélèvement rigoureuse
Agence française de	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications,	- En cours d'étude, - Nécessité de mobiliser du personnel en salle de naissance,

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1) France	alternatives.	- Risque de contamination septique, - Non recommandé.

► Etudes et revue de la littérature publiées depuis 2001 sur l'utilisation et indications du sang placentaire autologue

Tableau 22. Etudes publiées depuis 2001 évaluant l'utilisation du sang placentaire autologue pour les transfusions néonatales

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Imura <i>et al.</i> , 2001 (52) Japon, Niveau de preuve=4	Etude observationnelle	Etude de faisabilité de transfusion autologue de sang total de cordon ≤ 3 jours chez enfant nécessitant une chirurgie à la naissance	Nouveau-nés avec diagnostic anténatal d'une pathologie nécessitant une chirurgie à la période néonatale (terme de naissance 31-41 SA)	n=26 nécessitant transfusion dans les 3 premiers jours de vie	-Volume prélevé -Besoin en transfusion allogénique	- Volume moyen prélevé 72 ± 54 mL (27 ± 18 mL/kg) - Sur 50 prélèvements, 3 positifs au prélèvement bactériologique (gastroschisis et péritonite méconiale) (6%) - Sur les 26 enfants ayant reçu une transfusion autologue, 16 (64%) nécessitaient une transfusion homologue
Taguchi <i>et al.</i> , 2005 (53) Japon Niveau de preuve=3	Etude comparative prospective	Evaluer l'efficacité des transfusions autologues dans le cadre de la chirurgie néonatale	Nouveau-nés avec diagnostic anténatal d'une pathologie nécessitant une chirurgie à la période néonatale recevant une transfusion autologue (n=7) ou une ou des	CGR autologue (CPD) seulement (n=7) vs CGR allogénique $\pm$ autologue (n=7)	Comparaison en post-op et à 3 semaines: -Taux d'hémoglobine -Kaliémie -Fonction	- Volume moyen prélevé $64 \pm 35,6$ mL - Taux d'hémoglobine post-op identique dans les 2 groupes - Kaliémie inférieure dans le groupe autologue, mais non significatif - Pas de différence sur la fonction

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			transfusions homologues (n=7)		hépatique	hépatique entre les 2 groupes
Garritsen <i>et al.</i> , 2003 (54) Allemagne Niveau de preuve=3	Etude observationnelle monocentrique 1996-2000	Evaluer l'efficacité et l'innocuité du sang placentaire autologue total conservé dans SAG-M jusqu'à 35 jours	Nouveau-nés (n=390) Exclusion : contexte de chorioamniotite	Comparaison de sang total issu du sang autologue placentaire conservés 35 jours dans SAG-Mannitol (I) vs CGR allogéniques conservés dans les mêmes conditions (C)	-Contamination bactérienne (n=390) -Stabilité en cours de stockage au jour 1, 17 et 35 (nombre de GR, [Hb], hémolyse, taux de potassium, de glucose, d'ATP, pH) (n=12) -Contamination par GR maternels	1) au jour 1 : - Significativement moins d'érythrocytes dans le sang placentaire ($4,6 \pm 0,9$ vs $6,6 \pm 0,3$, $p < 0,05$) avec une réduction non significative d'[Hb] ($17,1 \pm 3,5$ vs $18,9 \pm 0,4$) - pH significativement plus bas dans le sang placentaire ($6,4 \pm 0,1$ vs $7,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$) 2) au jour 35 : - Significativement moins d'érythrocytes dans le sang placentaire (mais chiffres non différents de J1) - Paramètres d'hémolyse plus élevés dans sang total placentaire (% d'hémolyse : $1,1 \pm 0,8$ vs $0,2 \pm 0,1$, $p < 0,05$, hémoglobine libre : $416,9 \pm 254,5$ vs $82,8 \pm 42,4$, $p < 0,05$) - Taux d'ATP significativement plus bas dans le sang placentaire ($1,2 \pm 0,5$ vs $2,3 \pm 0,4$, $p < 0,05$) - pH significativement plus bas ($6,1 \pm 0,1$ vs $6,8 \pm 0,1$, $p < 0,05$) -Contamination microbienne (7/360)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						soit 1,9%) -Contamination par GR maternels (3/360 soit 0,8%) <u>Commentaires :</u> -Emploi d'un système de prélèvement fermé pour réduire la contamination bactérienne (chute de 10 à 1%) -Pas de différence sur les prélèvements <i>in</i> ou <i>ex utero</i> -Quantité collectée dépend de l'âge gestationnel et du poids de naissance (=20 ml/kg) -Présence des leucocytes et des plaquettes
Brune <i>et al.</i> , 2002 (55) Allemagne Niveau de preuve=3	Etude observationnelle monocentrique (4 mois)	Evaluer la faisabilité en pratique clinique des transfusions de sang total autologue	Nouveau-nés (n=141) Exclusion : -Incompatibilité rhésus -Anasarque -Béta-thalassémies -Infections virales ou bactériennes maternelles dont chorioamniotite	Transfusion avec sang placentaire autologue	-Fréquence et nombre de transfusions sur les 12 premières semaines de vie -Contamination microbiologique du prélèvement -Contamination par GR maternels	-Réussite du prélèvement de sang placentaire dans 131 cas/141 (70 par voie basse, 61 par césarienne) -Corrélation entre le sang placentaire prélevé et le poids de naissance, mais pas de corrélation entre le sang placentaire collecté au final et le poids de naissance -Pas de cas de contamination bactérienne au cours de 35 jours de stockage -1 cas de contamination par GR maternels -Quantité suffisante pour une

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						transfusion de 10 ml/kg dans 72,5% des cas (95/131) et pour ≥ 2 transfusions dans 16% des cas (21/131) -22/131 enfants ont nécessité une transfusion de GR dans les 12 premières semaines. Sang autologue suffisant pour 6/22 enfants -Faible corrélation entre le sang placentaire collecté et le besoin transfusionnel Commentaires : Volume de transfusion 10 ml/kg Quantité de sang placentaire collecté en moyenne 20 ml/kg
Brune <i>et al.</i> , 2003, (56) Allemagne Niveau de preuve=3	Etude cas-témoins Observationnelle historique monocentrique	Evaluer l'efficacité et l'innocuité de la transfusion de sang placentaire autologue par rapport avec CGR allogénique chez le nouveau-né	Nouveau-nés Exclusion : -Incompatibilité rhésus -Anasarque -Béta-thalassémies -Infections virales ou bactériennes maternelles dont chorioamniotite	Transfusion avec sang placentaire autologue (n=22) (I) vs transfusion de CGR allogéniques (n=22) (C) ajustée sur le poids et le terme de naissance	<u>Critères d'efficacité :</u> -Elévation du [Hb] post-transfusionnel <u>Critères d'innocuité :</u> -Mesures des paramètres physiologiques (FC, FR, débit sanguin) -Mesures du potassium sérique	-Jour de vie moyen lors de la 1^{ère} transfusion 23$\pm$12 (I) vs 30$\pm$19 (C) Délai de stockage du sang autologue 23$\pm$ 12 (I) vs 5$\pm$2 (C) -Elévation post-transfusionnelle de l'[Hb] identique dans les 2 groupes -Décroissance post-transfusionnelle de l'[Hb] plus importante dans le groupe transfusion sang placentaire (0,32g/dL.j vs 0,26 g/dL.j, p<0,05) -Pas de différence sur les paramètres physiologiques ni sur le potassium sérique post-transfusionnel -41% des prématurés (de 1 000 à

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					post-transfusionnel	2 500 g) et 42% des nouveau-nés nécessitant une chirurgie néonatale n'ont pas eu besoin de transfusions allogéniques supplémentaires -Tous les prématurés < 1 000g et nouveau-nés avec chirurgie complexe (cardiaque ou abdominale) ont nécessité le recours aux CGR allogéniques <u>Commentaire :</u> Volume de transfusion 10 ml/kg sur 2 heures
Khodabux <i>et al.</i> , 2008 (57) Pays-Bas Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé en double-aveugle monocentrique 01/2005-10/2006	Evaluer la réduction d'au moins 50% des transfusions avec donneur allogéniques les 21 premiers jours de vie grâce au sang autologue et l'impact sur un score composite de morbidité néonatale, mortalité, durée d'hospitalisation, et sur le rapport coût/efficacité	Mère dont la naissance de l'enfant est attendue <32 SA Exclusion : -Anticorps circulants dirigés contre un antigène érythrocytaire -Infections virales ou parasitaires -Hémoglobinopathies -Rupture prématurée des membranes et fièvre	Nouveau-nés stratifiés sur âge gestationnel Attribution soit d'un CGR Standard (n=32) (donneur allogénique irradié, leucodéplété, SAG-M, Hématocrite 55-65%) vs CGR autologue (n=35) (non irradié, SAG-M,	-Nombre de donneurs allogéniques -Nombre de transfusions -Délai entre transfusions et élévation de l'hématocrite induite par la transfusion -Score composite de morbidité néonatale -Durée d'hospitalisation -Coût	Prélèvement disponible pour transfusion 64/176 (36,4%) -Pas de différence sur le nombre de donneurs allogéniques, sur le nombre de transfusions et sur l'élévation de l'hématocrite post-transfusion -Pas de différence sur les morbidités néonatales et durées de séjour -Difficulté de prélèvement avant 28 SA. Pas de souci après 30 SA mais absence de besoin transfusionnel. Meilleure concordance qualité de prélèvement et besoins transfusionnels entre 28-30 SA -6,5 fois plus cher que préparation pédiatrique

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
				hématocrite 55-65%)		Pas de conclusion possible <u>Commentaires :</u> -Récolte d'au moins 10 ml/kg à la fin du processus de prélèvement dans SAG-M pour une durée de stockage de 21 jours -Meilleure quantité obtenue sur placenta <i>in utero</i> avant délivrance (soit accouchement voie basse) -Seuls 9 patients ont reçu de manière effective une transfusion de sang autologue -Seule 1 transfusion possible avec les quantités obtenues de sang -Essai interrompu (objectif n=85/groupe) compte tenu des difficultés de prélèvement

Tableau 23. Revue systématique de la littérature concernant l'emploi du sang placentaire autologue pour les transfusions du nouveau-né

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Khodabux et Brand, 2009 (58) Niveau de preuve=3	Revue systématique de la littérature (études observationnelles majoritaires)	Faire un état des lieux de l'usage du sang	Recherche bibliographique par mots-clés sur Pubmed et Medline-		1) Méthodes de prélèvement 2) Conditionnement	1) Prélèvement <i>in utero</i> (voie basse et césarienne) plus important en volume qu' <i>ex utero</i>

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
		cordon	Nouveau-nés prématurés et à terme		nt et stockage 3) Transfusion autologue	2) Prélèvement moindre chez nouveau-né prématuré vs à terme. Dépend du terme gestationnel plus que du poids de naissance 3) Contamination bactérienne des prélèvements due à un système de prélèvement ouvert. Contamination de 1,85 à 8,6% rapportée 4) Détérioration plus rapide des GR provenant du sang de cordon que CGR adulte. Meilleure conservation dans PAGGSM plutôt que SAG-M. Bonne qualité pour faible temps de stockage 5) Indications de choix -Prématuré < 32SA (avec difficulté de prélèvement <28 SA) -Nouveau-nés à terme avec diagnostic anténatal de pathologies justifiant une chirurgie à la naissance <u>Commentaires :</u> Pas de méta-analyse, faible niveau de preuve des études rapportées

Synthèse

Le prélèvement du sang placentaire est une technique difficile qui demande des règles d'asepsie rigoureuse avec usage d'un système clos. La quantité de sang prélevé dépend du poids de l'enfant, de la voie de naissance et de la réalisation du prélèvement avant ou après la délivrance. Les quantités prélevées de sang assurent en moyenne la réalisation d'une seule transfusion. Pour les enfants naissant ≤ 28 SA, les quantités prélevées sont fréquemment insuffisantes pour le conditionnement du concentré globulaire ou la réalisation d'une transfusion, ce qui rend difficile son utilisation dans le traitement de l'anémie précoce du prématuré (54-57). Cependant, il s'agit d'une technique à évaluer pour les nouveau-nés à terme ou proches du terme pour qui le diagnostic anténatal d'une pathologie nécessitant une prise en charge chirurgicale dès la naissance est posé (52, 53).

Les études réalisées évaluant cette pratique sont de faible puissance et révèlent la complexité de la technique nécessitant un personnel entraîné et disponible en salle de naissance (54-57).

La transfusion de sang placentaire autologue est actuellement peu utilisée dans le monde et non utilisée en France compte tenu des contraintes logistiques, de la faible rentabilité de cette procédure et de l'absence de sa validation par des études de forte puissance. Le sang placentaire ne figure pas dans la liste des PSL autorisés. Par conséquent, la transfusion de sang placentaire autologue n'est donc pas autorisée.

2 Quelles sont les indications et les modalités de transfusion chez le nouveau-né ?

2.1 Indications des transfusions chez le nouveau-né

2.1.1 Recommandations internationales

Tableau 24. Recommandations internationales concernant les indications de transfusion à la période néonatale

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Pas recommandé de transfuser des CGR dans le seul but de maintenir une concentration en hémoglobine (accord professionnel), - L'indication de transfusion de CGR dépend : 1) de l'existence de signes cliniques d'intolérance de l'anémie, 2) du contexte pathologique et des facteurs de risque associés, 3) de l'importance de l'écart entre la concentration d'hémoglobine et les valeurs de référence pour l'âge gestationnel et l'âge postnatal, 4) de la rapidité de survenue de l'anémie, 5) des possibilités de régénération médullaire. - Un collapsus dont l'origine n'est pas hémorragique n'est pas une indication reconnue de transfusion de CGR. Le maintien de la volémie doit être effectué par des solutions d'expansion volémique (Grade A). - Chez le nouveau-né en détresse respiratoire sévère, en particulier s'il nécessite un support ventilatoire, le seuil d'hémoglobine =12-13 g/dL ou un hématocrite=35-40% sont habituellement recommandés, bien qu'ils aient l'inconvénient de ne pas tenir compte de l'âge gestationnel et qu'ils ne soient pas validés par des études contrôlées (accord professionnel). - Chez le prématuré, il est proposé de retenir à titre indicatif les seuils au-delà desquels une transfusion de GR n'est <i>a priori</i> pas indiquée : 1) 12 g/dl au cours de la période initiale des soins intensifs, 2) 10 g/dL au cours des 2 premières semaines de vie,

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		3) 7 g/dL et une concentration de réticulocytes < 100 000/mm ³ , ultérieurement.
Société canadienne de pédiatrie, 2002 (5), Canada	Les transfusions de globules rouges chez le nouveau-né : des directives révisées	- Choc hypovolémique associé avec une perte aiguë de sang, - Hématocrite de 30 à 35% <u>et</u> hémoglobine entre 100 et 120 g/L dans un contexte clinique où la livraison en O₂ aux organes peut être améliorée par la transfusion de CGR, - Hématocrite entre 20 et 30% <u>ou</u> hémoglobine entre 60 et 100 g/L, lorsque le nourrisson est gravement malade ou en ventilation mécanique et que sa livraison en O₂ est compromise, - Hématocrite ≤ 20% <u>ou</u> hémoglobine ≤ 60g/L avec une numération de réticulocytes ≤ 100-150X10⁹/L associée aux signes cliniques suivants : retard staturo-pondéral ou absence de gain de poids, tachycardie>180/min, tachypnée, oxygénodépendance et léthargie
Roseff <i>et al.</i> , 2002, (59) Etats-Unis	Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion	Recommandations pour la transfusion de CGR chez enfants de moins de 4 mois de vie : 1) Hématocrite < 20% avec taux de réticulocytes bas et symptômes cliniques d'anémie, 2) Hématocrite < 30% avec un enfant : -ayant une oxygénodépendance < 35% de FiO₂ sous Hood, -ayant de l'oxygène par canules nasales, -ayant une CPAP/VNI avec une Pmoy<6 cmH₂O, Avec présence d'apnées ou de bradycardies significatives (> 6 épisodes/12 heures ou 2 épisodes /214 heures nécessitant une ventilation au masque sous doses efficaces de méthylxanthines), Avec présence d'une tachycardie (> 180/min) ou d'une tachypnée (> 80/min), Avec faible prise de poids (< 10 g/j sur 4 jours alors que l'apport calorique ≥ 100 kcal/kg/jour), 3) Hématocrite <35 % avec un enfant : -ayant une oxygénodépendance > 35% de FiO₂ sous Hood, -ayant une CPAP/VNI avec une Pmoy entre 6 et 8 cmH₂O, 4) Hématocrite < 45% avec un enfant : - en ECMO, - souffrant d'une cardiopathie cyanogène congénitale.
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2)	Transfusion of blood components to infants under	Décision de transfusion de CGR repose sur :

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Irlande	four months	1) le degré de prématurité (< 1 000 g vs > 1 500 g), 2) le degré de sévérité de la maladie, 3) l'âge post-natal. -Seuils transfusionnels suggérés (niveau de preuve IV, grade C) : 1) [Hb] 12-13 g/dL avec maladie cardio-pulmonaire sévère, 2) [Hb] 10-11 g/dL avec maladie cardio-pulmonaire modérée, 3) [Hb] 8-10 g/dL avec anémie symptomatique, 4) [Hb] 7-8 g/dL, anémie tardive, patient stable, 5) [Hb] 10 g/dL dans le contexte de chirurgie majeure.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	Seuils à titre indicatif, non basé sur la recherche avec nécessité d'études complémentaires : - Maintien d'une [Hb] à 13 g/dL en évitant un hémocrite > 0,5 L/L, - Maintien d'une [Hb] > 11.2 g/dL chez les nouveau-nés stables avec anomalies cardiopulmonaires et oxygénodépendance, - Maintien d'une [Hb] > 9.6 g/dL chez les nouveau-nés prématurés stables < 4 semaines, surtout quand l'anémie et l'hypoxie tissulaire peuvent mener à des apnées, - Maintien d'une [Hb] > 7,2 g/dL chez les nouveau-nés prématurés stables de plus de 4 semaines.

2.1.2 Seuils transfusionnels chez le nouveau-né à terme et le nourrisson

La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur du taux d'hémoglobine en dessous de laquelle il est recommandé de ne pas descendre. Elle a ses limites car d'autres facteurs doivent être pris en compte :

- La tolérance clinique de l'anémie ;
- La cinétique de l'installation de l'anémie.

Tableau 25. Essais randomisés contrôlés comparant une stratégie restrictive et libérale chez l'enfant hospitalisé en unité de soins intensifs pédiatriques

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Lacroix <i>et al.</i> , 2007 (60) Canada Niveau de preuve=1	Essai contrôlé randomisé multicentrique (TRIPICU) 11/2001-08/2005	Evaluation d'une stratégie transfusionnelle restrictive sur l'évolution clinique des enfants stabilisés en unités de soins intensifs pédiatriques	Enfants entre 3 jours et 13 ans pesant plus de 3 kg ayant une tension artérielle $\geq$ 2DS avec absence de modification des thérapeutiques depuis 2 heures (stabilisation) hospitalisés pour plus de 24 heures avec Hb $\leq$ 9,5 g/dl dans les 7 premiers jours du séjour	Transfusion de CGR pour maintien Hb $\geq$ 7 g/dl (stratégie restrictive) (n=320) (I) vs $\geq$ 9,5 g/dl (stratégie libérale) (n=317) (C) Analyse en intention de traiter	Critère principal : Survenue ou aggravation d'une défaillance multi-viscérale (DMV) ou décès dans les 28 jours suivant la randomisation	- Réduction de 44% du nombre de transfusions entre groupe restrictif vs libéral (301 vs 542) ($p < 0,001$) - Dans le groupe restrictif, 174 patients (54%) n'ont pas reçu de transfusion vs 7 patients (2%) dans groupe libéral ($p < 0,001$) - Nombre moyen de transfusion par patient plus faible dans groupe restrictif : $0,9 \pm 2,6$ vs $1,7 \pm 2,2$, $p < 0,001$) - Stratégie restrictive : nombre de patients à traiter pour éviter une transfusion de CGR = 2 - Evolution ou aggravation DMV : 12% dans chacun des groupes (stratégie restrictive OR 0,4 [-4,6 ; 5,5]) - Pas de différence sur autres critères de devenir. <u>Conclusion :</u> Seuil transfusionnel à 7g/dl pour les enfants stabilisés en unité de soins intensifs pédiatriques d'innocuité égale au seuil de 9,5 g/dl avec réduction significative des besoins transfusionnel <u>Commentaires :</u> Très peu d'enfants de moins de 28 jours de vie : 11 dans le groupe restrictif et 8 dans le groupe libéral.

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
De Gast-Baker <i>et al.</i> , 2013 (61) Pays-Bas Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé 04/2009-01/2012	Evaluer l'efficacité et l'innocuité de seuils transfusionnels restrictifs chez les enfants en post-op de chirurgie cardiaque	Enfants de 6 semaines à 6 ans avec une cardiopathie congénitale non cyanogène bénéficiant de la correction chirurgicale de la cardiopathie (n=107)	Stratégie restrictive (Hb à 8g/dl) (n=53) vs stratégie libérale (Hb 10,8 g/dl) (n=54)	<u>Critère principal</u> : Durée d'hospitalisation (jours) Critères secondaires : -Durée d'hospitalisation en réa -Effets secondaires, complications -Coûts transfusionnels	- Age médian des sujets : 8,4 mois (3,2-29,5) - Pas de différence entre les groupes sur caractéristiques pré- et per-op et sur les saignements post-op - Hb pré-op identiques, apport de CGR en cours d'intervention avec Hb comparable à la fin de la CEC et ultrafiltration - Hb à la sortie de réa significativement inférieur dans groupe restrictif : 10,2±1,2 vs 12,2±1,2, (p<0,001) - Volume moyen transfusé plus faible dans groupe restrictif : 186±70 ml vs 258±87 ml, (p<0,001) - Durée de conservation des CGR transfusés : 9,8±7 g/dl - Durée d'hospitalisation : restrictif 8 j (7-11) vs libéral 9 (7-14) p=0,047 - Pas de différence sur l'hospitalisation en réa et sur les complications - Doses max. de Noradrénaline plus élevées dans le groupe restrictif : 0,07 vs 0,09 (p=0,03) - Réduction des coûts des produits transfusionnels par la stratégie restrictive : 316,27±189,96€ vs 438,35 ± 203,39€, p=0,002 <u>Conclusion</u> : En post-opératoire de chirurgie cardiaque non cyanogène, un seuil transfusionnel à 8 g/dl semble applicable sans effet secondaire

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<u>Commentaires :</u> Transfusion de 10 ml/kg, CGR leucodéplétés, durée de conservation maximale 30 jours

Tableau 26. Avis d'experts pour les indications transfusionnelles de l'enfant hospitalisé en unité de soins intensifs pédiatriques

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Lacroix <i>et al.</i> , 2012 (62) Niveau de preuve=4	Avis d'expert	Définir les indications des transfusions de CGR chez l'enfant hospitalisé en unité de soins intensifs pédiatriques	ND	-Chez l'enfant stabilisé en réanimation, c'est-à-dire ayant une tension artérielle > - 2 DS avec support inotropes non majoré depuis au moins 2 heures (choc septique stabilisé, post-opératoire hors chirurgie cardiaque, détresse respiratoire, traumatisme crânien): seuil à 7 g/dl -Chez l'enfant instable : 1) choc hémorragique : compensation des pertes sanguines avec comme base d'au moins 30 % de la masse sanguine 2) choc septique : seuil à 10 g/dl. Monitoring important avec objectif notamment SvO₂≥70%. 2 RCT en cours - Chez l'enfant avec cardiopathie de plus de 28 jours de vie : 1) cardiopathie non cyanogène : chez enfants stabilisés : seuil à 7 g/dl. Chez enfants instables : seuil plus élevé mais indéterminé 2) cardiopathie cyanogène : chez enfants stabilisés : seuil à 9 g/dl. Chez enfants instables : à déterminer en fonction des autres paramètres physiologiques (SvO₂, lactate)

Synthèse et proposition de recommandation :

Les recommandations internationales n'ont pu établir des seuils transfusionnels basés sur l'évidence en l'absence de données chez le nouveau-né, qu'il soit à terme ou prématuré, et proposent des recommandations de faible grade (1, 2, 5, 8, 59).

La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur du taux d'hémoglobine en dessous duquel il est recommandé de ne pas descendre. Elle a ses limites car d'autres facteurs doivent être pris en compte :

- La tolérance clinique de l'anémie ;
- La cinétique de l'installation de l'anémie.

Peu d'études ont abordé les seuils transfusionnels chez le nouveau-né non prématuré. Un essai contrôlé randomisé s'est intéressé aux enfants admis en unités de soins intensifs pédiatriques en stratifiant sur l'âge d'admission (moins de 28 jours, 28 à 364 jours, >364 jours de vie) comparant une stratégie « restrictive » (seuil transfusionnel à 7 g/dl) à une stratégie « libérale » (seuil transfusionnel à 9,5 g/dl). La stratégie restrictive aboutissait à une réduction significative des transfusions réalisées (de 44%, $p < 0,001$) et du nombre d'enfants transfusés (54% vs 2% d'enfants non transfusés au cours de leur séjour, $p < 0,001$), sans altération de l'évolution chez l'enfant stabilisé hospitalisé en réanimation pédiatrique. Cependant, cette étude ne comprenait que 19 enfants de moins de 28 jours sur une population totale de 637 enfants, et 285 enfants âgés de 29 à 364 jours (60). Ce même auteur a proposé un protocole transfusionnel concernant l'enfant hospitalisé en réanimation pédiatrique. Pour l'enfant instable, les paramètres physiologiques de monitoring sont importants pour indiquer la transfusion de CGR, et notamment la saturation veineuse en oxygène (SvO_2), avec pour objectif une $SvO_2 \geq 70\%$. Concernant le choc hémorragique, l'apport de CGR ne peut être basé sur un chiffre d'hémoglobine. Concernant le choc septique non stabilisé chez l'enfant, un seuil transfusionnel à 10 g/dl est raisonnable. Chez l'enfant stabilisé sans cardiopathie, un seuil transfusionnel à 7 g/dl est applicable. Pour les enfants stabilisés souffrant de cardiopathie, un seuil à 7 g/dl est proposé pour les cardiopathies non cyanogènes et à 9 g/dl pour les cardiopathies cyanogènes (62). Cependant, ces propositions ne s'adressent qu'à l'enfant de plus de 28 jours de vie.

Un essai récent a montré, sur une population d'une centaine d'enfants, l'absence d'effets secondaires associés à l'adoption d'un seuil transfusionnel à 8 g/dl plutôt qu'à 10 g/dl en post-opératoire de chirurgie cardiaque pour une cardiopathie non cyanogène (61).

A partir de ces données, bien que les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil, les seuils transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, peuvent être proposés chez le nouveau-né né ≥ 33 SA ou pesant plus de 1 500 g à la naissance et chez le nourrisson :

- Chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale cyanogène : 12 g/dl ;
- Chez les enfants non stabilisés en réanimation, sous ECMO ou en post-opératoire aigu de chirurgie cardiaque, la transfusion de CGR doit être envisagée selon les paramètres physiologiques tels que la saturation veineuse en oxygène et le taux de lactates. Cependant, le maintien du taux d'hémoglobine > 10 g/dl et de l'hématocrite $> 30\%$ est licite ;
- Chez les enfants stabilisés en réanimation ne souffrant pas de cardiopathie ou stabilisés en post-op d'une correction chirurgicale d'une cardiopathie non cyanogène : 8 g/dl ;
- Pour les enfants ayant une anémie sans signe clinique associée à un taux de réticulocytes < 100 G/l : 7 g/dl.

Proposition de recommandation :

Les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil.

Cependant, les seuils transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, sont généralement recommandés chez le nouveau-né d'âge gestationnel ≥ 32 semaines d'aménorrhée ou pesant plus de 1 500 g à la naissance et chez le nourrisson.

AE	• Chez les enfants présentant une cardiopathie congénitale cyanogène : 12 g/dl. • Chez les enfants non stabilisés en réanimation, sous ECMO ou en post-opératoire aigu de chirurgie cardiaque : 10 g/dl. • Chez les enfants ayant une anémie sans signe clinique associé à un taux de réticulocytes < 100 G/l : 7 g/dl.
B	• Chez les enfants stabilisés en réanimation ne souffrant pas de cardiopathie ou stabilisés en post-op d'une correction chirurgicale d'une cardiopathie non cyanogène : 8 g/dl.

2.1.3 Particularités du nouveau-né prématuré né < 32 SA et pesant < 1 500 g à la naissance

Il existe une problématique particulière associée à la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré. En effet, la prise en charge réanimatoire associée à une déficience temporaire de l'érythropoïèse aboutit à une anémie sévère pouvant compromettre l'oxygénation tissulaire d'un organisme vulnérable en croissance. En parallèle, la transfusion de CGR peut s'accompagner de complications spécifiques au nouveau-né prématuré pouvant compromettre son devenir à long terme, voire son pronostic vital. Ainsi, la recherche de paramètres cliniques et physiologiques permettant d'indiquer un bénéfice de la transfusion de CGR dans cette population est capitale, mais souffre de l'absence d'études à large échelle et de l'implication de multiples facteurs dans l'interprétation de ces indicateurs. Par conséquent, l'application d'un protocole avec des seuils transfusionnels est largement employée dans les unités de soins intensifs néonataux à travers le monde. Dans l'objectif d'une politique transfusionnelle plus raisonnée, à partir des études adultes, l'évaluation de seuils transfusionnels plus restrictifs a été envisagée. Tous ces points vont être abordés dans les paragraphes suivants.

► Complications associées à la transfusion de CGR

Les transfusions de CGR chez les nouveau-nés prématurés ont été associées à la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN), ainsi qu'à une augmentation de la mortalité néonatale.

Hémorragie intra-ventriculaire

Tableau 27. Etudes rapportant l'association entre les transfusions de CGR et la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires (HIV) chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
Baer <i>et al.</i> , 2011 (63) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude rétrospective cas-témoins 01/2004- 12/2008	Les transfusions de CGR sont-elles un facteur indépendant associé aux hémorragies intra-ventriculaires de haut grade chez le prématuré ?	Nouveau-nés présentant une HIV 3-4 post-natale vs nouveau-né exempt HIV apparié sur terme de naissance, poids de naissance, sexe, ethnie, corticothérapie		-184/1 478 (12%) nouveau-nés admis ont présenté une HIV 3-4, dont 54 de survenue post-natale -Enfants avec HIV 3-4 ont nécessité plus de vasopresseurs les premiers jours de vie (87% vs 66%, p=0,004), plus de transfusions de plasma frais congelé dans les 48 premières heures de vie (57% vs 20%, p=0,01) et présentent un taux de mortalité intra-hospitalier plus élevé (33% vs 8%, p<0,0001). - 59% des cas vs 36% des témoins ont reçu des transfusions de CGR dans les 24 premières heures de vie (p<0,005)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
			anténatale, score d'Apgar, usage du surfactant, intubation dans les 72 premières heures de vie		Dans le cadre d'une régression logistique, les facteurs associés à l'apparition post-natale d'une HIV 3-4 étaient : 1) la transfusion de CGR : OR=2,02, IC95%=[1,54-3,33] 2) l'ampicilline les premiers jours de vie : OR=1,14 IC95%=[1,01-1,32]
Baer <i>et al.</i> , 2011 (64) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude rétrospective 2004-2009	Evaluer le rôle des transfusions de CGR dans l'aggravation des HIV1 vers 3-4	Nouveau-nés présentant une HIV1	Enfants avec HIV1 évoluant à un grade plus élevé (n=55) vs enfants avec HIV1 stable (n=362)	- Délai diagnostic entre grade 1 et 3-4 : 4,7 jours±3,9 - Enfants présentant une aggravation HIV ont un terme de naissance plus bas (25SA±2 vs 30SA±3, p<0,001), un score d'Apgar à 5 min plus bas (5±2 vs 8±2, p<0,001), un pH initial plus bas (7,24 vs 7,28, p=0,009), plus de transfusions de plasma frais congelé (693% vs 17%, p<0,001) et de plaquettes Dans le cadre d'une régression logistique : - Un facteur protecteur était significativement associé : l'âge gestationnel (OR=0,948, IC95%=[0,916-0,981]) - Un facteur aggravant était significativement associé : transfusion de CGR (OR=2,922, IC95%=[2,189-3,904])
Christensen <i>et al.</i> , 2014 (65) Etats-Unis niveau de preuve=3	Etude rétrospective historique 2004-2012	Evaluer l'impact d'un protocole plus restrictif de transfusion de CGR sur l'incidence des HIV	Nouveau-nés prématurés hospitalisés dans le centre investigateur survivants la première semaine de vie (n=2685)	Comparaison de 2 périodes : 1) 2004-2008 : protocole transfusionnel libéral 2) 2009-2012 : protocole transfusionnel plus restrictif	- Réduction du nombre de transfusions de CGR au cours de la première semaine de vie entre les 2 périodes (58% en 2004 vs 25% en 2012) - Réduction de moitié du nombre d'HIV entre les 2 périodes (17% en 2004 vs 8% en 2012) - OR de développer HIV 3-4 si transfusion de CGR la 1 ^{ère} semaine de vie= 21,4, IC95%=[13,2-32,2] - OR de développer HIV de tous grades si transfusion de CGR la 1 ^{ère} semaine de vie= 5,2, IC95%=[4,4-6,2] - Résultats observés chez les enfants nés <i>inborn</i> . Pas d'effet si naissance <i>outborn</i>

Synthèse :

Les hémorragies intra-ventriculaires sont diagnostiquées pour la quasi-totalité lors de la première semaine de vie. Des études de faible puissance et rétrospectives ont mis en évidence une association statistique indépendante entre la transfusion de CGR la première semaine de vie et la survenue ou l'aggravation d'une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) (63, 64). Une autre étude historique a montré une réduction du nombre d'HIV de 17% à 8% par l'application de seuils transfusionnels plus restrictifs la première semaine de vie, permettant une réduction de moitié du nombre de transfusions à cette période (65). En parallèle, la pratique du clampage retardé ou de la traite du cordon ombilical chez le nouveau-né prématuré est associée à une réduction des hémorragies intra-ventriculaires et de la nécessité de transfusion de CGR précoce (66, 67). Cependant, ce résultat ne permet pas de faire un lien de causalité. L'amélioration de l'hémodynamique à la naissance est probablement le facteur essentiel permettant d'obtenir ces résultats.

Ainsi, malgré le manque de preuve permettant d'affirmer un lien de causalité entre la transfusion de CGR et l'hémorragie intra-ventriculaire, l'association entre ces deux entités n'est pas à négliger dans la politique transfusionnelle précoce.

Entérocolite ulcéro-nécrosante

Tableau 28. Etudes rapportant l'association entre les transfusions de CGR et la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
Mally <i>et al.</i> , 2006 (35) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude rétrospective 06/1999-10/2000	Evaluer l'existence d'une association entre les transfusions de CGR et la survenue d'ECUN chez les nouveau-nés prématurés stables	Nouveau-nés prématurés présentant une ECUN	Survenue d'une ECUN dans les 48 heures suivant une transfusion de CGR (n=6) (I) vs sans rapport temporel avec une transfusion de CGR (n=11) (C)	- Incidence des ECUN= 1,8% (17/908) et 10% (11/113) chez les enfants avec poids de naissance (PN)<1 000g - Pas de cas d'ECUN chez nouveau-nés >1 750g de PN - 35% (6/17) des cas d'ECUN survenaient dans les 48 heures post-transfusionnelles - Terme de naissance moyen identique (27±1,5 vs 27±2,5). PN moyen plus bas (855±136 (I) vs 1 034±361 (C)) - Meilleure adaptation à la vie extra-utérine (recours à la réa en SDN 33% (2/6) vs 81% (9/11), p<0,05) - Jours de vie au début de l'ECUN plus grands (32±7)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					vs 11±7, p<0,05) - Alimentation entérale complète depuis au moins 1 semaine (100% vs 9%, p<0,05) - Moindre support O₂ max (FiO₂max moyenne à 0,38±0,11 vs 0,54±0,3%, p<0,05) - Nombre de transfusions pré-ECUN plus important (1,5±0,5 vs 0,8±0,9). Don dédié plus fréquent (50% (3/6) vs 33% (2/6)) - Intervalle de temps moyen entre transfusions et ECUN (22±5 h vs 185±91h) - [Ht] moy plus basse (24±3% vs 37±7%) avec anémie symptomatique présente à chaque fois (I) <u>Commentaires :</u> - Protocole transfusionnel : [Ht] < 30% associée à >4 épisodes d'apnées ou de bradycardies/jour ou FC>180/min au repos ou stagnation pondérale - CGR déleucoyté, irradié. Conservateur Adsol ou CPAD-1
Josephson <i>et al.</i> , 2010 (68) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude cas-témoin (1:1) rétrospective 01/2004-10/2007	Evaluer l'existence d'une association entre les transfusions de CGR et la survenue d'ECUN	Nouveau-nés prématurés nés ≤ 34SA Exclusion : Naissance <i>outborn</i> - Anomalies congénitales majeures - Perforations digestives dans la	Nouveau-nés prématurés ≤34 SA présentant une ECUN (stade II et III de Bell) (I) (n=93) vs pas (C) (n=91) appariés sur date d'admission, âge gestationnel et poids de naissance.	- Incidence de l'ECUN : 2,5% (93/3725) pour l'ensemble de la population, 8,6% (75/868) pour nouveau-nés avec PN≤1 500 g Pas de différence entre groupes ECUN et pas d'ECUN sur le % d'enfants ayant reçu des transfusions de CGR (50,5% (47/93) vs 58,2% (53/91), p=0,29) Enfants ECUN/transfusion CGR vs ECUN sans

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
			1^{ère} semaine de vie - Décès avant la sortie d'hospitalisation	Puis nouveau-nés avec ECUN ayant reçu une/des transfusions de CGR (I) (n=47) vs non (C) (n=46) Puis enfants présentant une ECUN précoce (≤ 4 semaines de vie) (n=58) vs tardive (> 4 semaines de vie) (n=35)	transfusion de CGR : - Age gestationnel (25,9 vs 30,7, $p < 0,0001$) et poids de naissance (760 vs 1 415, $p < 0,0001$) plus faibles. Complications néonatales plus fréquentes (PCA, HIV>2) Support ventilatoire dans les 48 heures précédant ECUN plus fréquent (VM 21,4% vs 2,6%, O2 35,7% vs 20,5, $p < 0,0001$). Pas de différence sur % d'enfants en alimentation entérale complète au diagnostic d'ECUN (47,8% vs 47,7%). - [Ht] plus basse au moment de l'ECUN : 29,6$\pm$5 vs 34,1$\pm$9,4, $p = 0,023$) - Jours de vie au début ECUN plus élevé : 37 vs 13 jours ($p > 0,0001$) Enfants avec ECUN précoce vs tardive : - 29% (17/58) des enfants avec ECUN précoce ont été transfusés vs 86% (30/35) des enfants avec ECUN tardive. - Enfants avec ECUN tardive ont un âge gestationnel (25,7 vs 30, $p < 0,001$) et un PN (735 vs 1 240, $p < 0,0001$) plus faible et plus de complications néonatales (PCA, HIV, Sepsis, KTC) et ont un support ventilatoire dans les 48 heures précédant l'ECUN plus fréquemment (85,7 vs 39,6, $p = 0,02$) - Besoin de 1 ou + transfusion de CGR associée avec ECUN tardive (OR=6,7, IC95%=[1,5-31,2], $p = 0,02$) - Hémoculture positive également associée à ECUN tardive (OR=3,9, IC95%=[1,2-12,7], $p = 0,02$) Enfants transfusés présentant une ECUN vs pas :

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					- Nombre de transfusions, volumes transfusés, exposition à différents donneurs identiques - Corrélation entre le nombre de transfusions de CGR et l'âge postnatal au début de l'ECUN ($r=0,37$, $p=0,044$) - Intervalle médian entre transfusion et début de l'ECUN = 84 heures (2 à 1 190 heures) <u>Commentaires :</u> Transfusion de 15 ml/kg de CGR leucoréduits, irradiés, CPAD-1, ≤ 14 jours
Blau <i>et al.</i> , 2011 (69) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude observationnelle de cohorte rétrospective 01/2007-06/2008	Caractéristiques des ECUN associées aux transfusions de CGR (TRAGI)	Nouveau-nés prématurés de PN $<1\ 500$ g admis dans le service investigateur	ECUN 1) survenant dans les 48 heures post-transfusion de CGR (TRAGI) ($n=9$) 2) sans rapport temporel avec une transfusion de CGR ($n=15$) 3) survenant chez un enfant jamais transfusé précédemment à l'ECUN ($n=12$)	- 14% de cas d'ECUN (36/256). 25% (9/36) associée à une transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes - Terme moyen de survenue de l'ECUN, quel que soit le groupe = 31 SA - Poids de naissance significativement inférieur dans le groupe TRAGI par rapport aux 2 autres (770 ± 57 vs 815 ± 67 vs $1\ 114\pm 62$, $p<0,004$) - Terme de naissance significativement inférieur dans le groupe TRAGI (26 vs 27 vs 29, $p<0,04$) - Support ventilatoire et oxygénodépendance au début de l'ECUN plus fréquents si ATCD de transfusion (44% vs 40% vs 0%, $p<0,04$) - [Ht] significativement plus bas au début de l'ECUN dans le groupe TRAGI (26 ± 2 vs 33 ± 2 vs 38 ± 3, $p<0,006$) - Jours de vie au début de l'ECUN significativement plus bas dans le groupe non transfusé (30 ± 5 vs 34 ± 3 vs 14 ± 2, $p<0,004$) - 83% (5/6) d'arrêt d'alimentation au cours de la

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					transfusion dans le groupe TRAGI et 69% (9/13) dans le groupe transfusion Commentaires : - CGR leucoréduits, irradiés, solution de conservation Adsol-3. Volume transfusé 15 ml/kg IVL 4 heures. Don dédié avec durée de conservation max. de 42 jours - Protocole transfusionnel : anémie symptomatique (stagnation pondérale, apnée, léthargie, tachycardie, tachypnée) augmentation du taux de réticulocytes <5% [Ht] <25% - Pas d'EPO
Singh <i>et al.</i> , 2011 (70) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude cas-témoin rétrospective (1:2) 01/2000-12/2008	Evaluer la potentielle association transfusions de CGR et survenue ECUN chez le nouveau-né prématuré	Nouveau-nés prématurés ≤ 32 SA présentant une ECUN $\geq 2a$ (Bell) Exclusion : -anomalies chromosomiques connues -cardiopathies congénitales -perforation intestinale spontanée	Nouveau-nés prématurés ≤ 32 SA présentant une ECUN $\geq 2a$ (Bell) (n=111) (I) vs témoins sans ECUN appariés sur l'âge gestationnel et la date de naissance (1:2) (n=222) (C)	-Incidence ECUN variable de 1,7% à 6,6%/an selon années -En analyse univariée : Plus d'hypotension néonatale (46,9% vs 27%, $p<0,001$) avec nécessité de vasopresseurs (33,3% vs 16,2%, $p<0,001$) Plus de PCA hémodynamiquement significatif (57,7% vs 34,2%, $p<0,001$) Plus de KTC (97,3% vs 77%, $p<0,001$) Plus de sepsis avec hémoculture positive (38,7% vs 23%, $p=0,002$) Plus d'antiacides (73% vs 50%, $p<0,001$) -Hématocrite plus basse dans les 96 heures précédant ECUN ($29,9\pm 5,6$ vs $33,4\pm 6,9$, $p<0,001$) -Nombre de transfusions de CGR plus important (5 vs 1, $p<0,001$) -Transfusion de CGR 24 heures (OR=6,6,

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					IC95%=[2,48-17,56], $p<0,001$) et 48 heures (OR=4,95, IC95%=[2,37-10,33], $p<0,001$) avant ECUN significativement associée après ajustement. Pas à 96 heures. -Pas d'interaction évidente entre [Ht] et transfusion de CGR <u>Commentaires :</u> Définition anémie : -<28 jours de vie, [Ht] veineuse <39% (légère si [Ht] entre 35 et 39%, modérée si [Ht]≥25% et <35% et sévère si [Ht]<25%
Paul <i>et al.</i> , 2011 (71) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude rétrospective 07/1993-06/2007	Evaluer si les nouveau-nés prématurés recevant des transfusions de CGR ont un risque augmenté de développer une ECUN	Nouveau-nés prématurés PN<1 500 g (n=2311)	Enfants avec ECUN de stade≥2a (n=122) vs pas (n=2188) Enfants avec ECUN de stade≥2a survenant dans les 48 heures après une transfusion de CGR (n=33) vs chez des enfants avec ATCD de transfusion (n=59) vs sans ATCD de transfusion (n=30)	-122 enfants sur 2 311 ont présenté une ECUN (5,3%). Enfants présentant une ECUN : 1) Poids de naissance plus faible (943g±246 vs 1 042g±289, $p<0,01$) 2) Terme de naissance plus bas (27 SA ±2,3 vs 28,1 SA±3,2, $p<0,01$) 3) durée de ventilation mécanique plus longue (22,5j±22,6 vs 12,6±19,7, $p<0,01$) 4) Plus de persistance de CA (43 vs 29%, $p<0,01$) 5) Plus de sepsis tardifs (43 vs 18%, $p<0,01$) 6) Plus de corticoïdes post-nataux (37% vs 20%, $p<0,01$) 7) Plus d'exposition à la transfusion de CGR avant l'ECUN (80% vs 48% d'enfants ayant reçu au moins 1 transfusion, $p<0,01$) (nombre moyen de transfusions de CGR avant l'ECUN : 3,1±3,2 vs 2,7±4,1, $p<0,01$) Association ECUN et transfusion de CGR préalables à l'ECUN : OR=2,1, IC95%=[1,1-4,3] après ajustement sur la durée de ventilation, l'administration de surfactant, PCA, sepsis, et

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					corticothérapie post-natale -ECUN dans les 48 heures post-transfusion de CGR = 27% des ECUN (33/122) -délai entre ECUN et ATCD de transfusion = 11,2 j±11,3 Enfants avec ECUN dans les 48 heures post-transfusion vs avec ECUN sans transfusion 1) Poids de naissance plus bas (969g±239 vs 1 109g±221, p<0,01) 2) Terme de naissance plus bas (26,8±2,4 vs 28,6±2,2, p<0,01) 3) Délai d'alimentation entérale complète plus longue (19,8±14,2 vs 12,3±9,8, p=0,02) 4) Jour de vie au début de l'ECUN plus élevé (29,5±19,6 vs 13,9±6, p=0,02) Enfants avec ECUN dans les 48 heures post-transfusion vs ECUN sans relation temporelle avec transfusion de CGR : 1) Poids et terme de naissance identiques 2) Délai pour alimentation entérale complète identique 3) Jours de vie au début de l'ECUN identiques 4) [Ht] au début de l'ECUN identiques (28,6%±5,2 vs 29,2±4,9, p=0,62) 5) % de suspension d'alimentaire en cours de transfusion identiques (45 vs 52%, p=0,56) 6) Durée de conservation des CGR transfusés identique 7) % CGR transfusés provenant de donneurs masculins plus élevé (84% vs 62%, p=0,03)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					<u>Commentaires :</u> CGR CMV-, irradiés, O, rhésus compatible, Adsol, durée de conservation <7 à 42 jours. Volume transfusé de 10 à 20 ml/kg sur 2 à 4 heures. Furosémide 1mg/kg après transfusion.
Demirel <i>et al.</i> , 2012 (72) Turquie Niveau de preuve=4	Etude rétrospective 06/2008-10/2010	Mesurer l'association entre transfusion de CGR chez le prématuré et la survenue d'ECUN	Nouveau-nés prématurés de PN <1 500g admis dans le centre investigateur (n=647) Exclusion : - Anomalies congénitales - Sepsis au moment de la transfusion de CGR - Intolérance alimentaire avant signes cliniques d'ECUN	5 groupes : - 1) Enfants présentant une ECUN >2a (classification de Bell) transfusés dans les 48 heures précédentes - 2) Enfants présentant une ECUN >2a (classification de Bell) transfusés plus de 48 heures avant - 3) Enfants présentant une ECUN jamais transfusés - 4) Enfants sans ECUN et jamais transfusés - 5) Enfants transfusés n'ayant pas développé d'ECUN	- Incidence de l'ECUN : 14,8% (96/647) - 15% (15/96) des ECUN surviennent dans les 48 heures post-transfusion de CGR, 32% (31/96) des ECUN surviennent chez des enfants déjà transfusés (au-delà de 48 heures) et 52% (50/96) des cas d'ECUN n'ont jamais été transfusés - 46% (250/551) des enfants ne présentant pas d'ECUN ont été transfusés - Pas de différence sur les caractéristiques néonatales - Pas de différence sur l'[Ht] avant ECUN entre les groupes - Délai entre transfusion de CGR et ECUN : <48 heures : 16h±8 vs >48h : 240h±50 - Jour de vie au début de l'ECUN plus grand si survient 48 heures après une transfusion de CGR (transfusion <48 h : 20±2, transfusion > 48h :13±3, jamais transfusé :11±2) <u>Commentaires :</u> - Protocole transfusionnel [Ht] entre 30 et 35% chez l'enfant réanimatoire [Ht] entre 20 et 30% chez l'enfant sous ventilation mécanique [Ht] <20% associée aux signes cliniques d'anémie chez l'enfant stabilisé (stagnation pondérale, apnées, léthargie, tachycardie,

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					oxygénodépendance - CGR leucoréduits, irradiés, CPAD-1, <7jours - Volume transfusé 15 ml/kg - Alimentation entérale suspendue au cours de la transfusion Pas d'EPO
Bak <i>et al.</i> , 2013 (73) Corée Niveau de preuve=4	Etude rétrospective 01/2006-12/2009	Evaluer l'association entre transfusion de CGR et survenue ECUN chez nouveau-né prématuré	Nouveau-né prématuré de poids de naissance <1 500g admis dans le centre investigateur Exclusion : Maladies hématologiques Malformations intestinales Malformations congénitales	Nouveau-nés de PN <1 500g présentant une ECUN > 2a (n=18) (I) vs pas (n=162) (C)	Incidence de l'ECUN de 10% (18/180) En analyse univariée : - Pas de différence sur PN et terme de naissance entre groupe ECUN et sans ECUN - Apgar à 1 et 5min plus bas dans groupe ECUN (p=0,029) - Plus de détresse respiratoire aiguë et de coagulopathie avec hémorragies (p=0,01) - Plus de transfusion de CGR au cours de l'hospitalisation (6,2±5,8 vs 2,5±2,8, p=0,001) - Plus de transfusion de CGR avant le diagnostic d'ECUN (3,1±2,9 vs 1±1,1, p=0,005) - Mortalité néonatale significativement plus élevée dans le groupe ECUN (38,9% vs 8,6%, p=0,002) En régression logistique : - Apgar à 1min et 5min - Hémorragie - Transfusion de CGR au cours de l'hospitalisation sans et après ajustement (ORa=1,19, IC95%=[1,022-1,387], p=0,026) - Transfusion de CGR avant l'ECUN sans et après

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					ajustement (ORa=1,63, IC95%=[1,145-2,305], p=0,007) <u>Commentaires :</u> Volume transfusé 10 à 20 ml/kg
Wan-Huen <i>et al.</i> , 2013 (74) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude cas-témoins (1:2) monocentrique 01/2005-12/2007	Analyser les facteurs associés à la survenue de l'ECUN chez le nouveau-né prématuré	Nouveau-nés prématurés de PN <1 500g pris en charge dans le service investigateur présentant une ECUN et 2 sujets contrôles appariés sur le terme et poids de naissance Exclusion : Malformations congénitales	Enfant présentant une ECUN (n=49) vs témoins sans ECUN (n=97) Appariement (1 :2). Enfant présentant une ECUN survenant dans les 48 heures post-transfusion de CGR quand celle-ci n'était pas indiquée par des signes cliniques potentiellement prodromiques à l'ECUN (n=17) (I) vs Enfants présentant une ECUN non temporellement associée à une transfusion de CGR (n=32).	- Comparaison enfants présentant ECUN vs pas appariés sur terme et poids de naissance : Pas de différence sur caractéristiques des morbidités néonatales (adaptation à la vie extra-utérine, support ventilatoire, PCA, sepsis, alimentation entérale). Plus d'enfants transfusés dans le groupe ECUN (98% vs 82%, p=0,02). Mortalité néonatale plus importante (16 vs 0%, p<0,0001). Durée d'hospitalisation plus longue (110 vs 77 jours, p= 0,003) - Analyse en régression logistique des événements survenant dans les 48 heures précédant l'ECUN : 1) âge gestationnel ORa 0,86 [0,76-0,98], p=0,02 2) transfusion de CGR ORa 2,97 [1,46-6,05], p=0,003 3) alimentation entérale dans les 48 heures précédant la transfusion ORa 2,76 [1-7,64], p=0,05 Transfusion avec alimentation entérale ORa=8,68, IC95%=[2,45-30,8], p=0,001 Transfusion avec suspension alimentation entérale ORa=2,85, IC95%=[1,24-6,55], p=0,013 <u>Commentaire :</u>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					Volume transfusé 15ml/kg IVL sur 4 heures

Tableau 29. Revues systématiques de la littérature évaluant le lien entre transfusion de CGR et entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Mohamed et Shah, 2012 (75) Niveau de preuve=3	Revue systématique et Méta-Analyse	Evaluer l'association entre les transfusions de CGR de moins de 48 heures et la survenue d'ECUN chez prématuré (TANEC)	Etudes observationnelles (de cohorte (n=1), cas-témoins rétrospective (n=11)) rapportant une association temporelle entre transfusion de CGR et ECUN. Population : 4 857 nouveau-nés	ECUN survenant dans les 48 heures suivant transfusions de CGR (I) vs sans relation temporelle avec transfusion vs chez enfants jamais transfusés vs enfants n'ayant pas présenté de NEC	Association ECUN et transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes : - 5 études: OR=3,91, IC95%=[2,97-5,14], I ² =58%. - 4 études avec ORa : ORa=2,01, IC95%=[1,61-2,5], I ² =91% (hétérogénéité élevée liée à 1 étude de résultats contradictoires ; si exclusion de l'étude=> ORa=2,48, IC95%=[1,97-3,12], I ² = 0%) Facteurs prédictifs associés à la survenue de TANEC vs ECUN sans relation temporelle avec transfusion de CGR : - Age gestationnel plus faible (4 études) MD -1,5 SA [-2,1, -0,9] - Poids de naissance plus faible (4 études) MD -528g [-560, -496g] - PCA plus fréquente (5 études) OR=2,68, IC95%=[1,81-3,97] Support ventilatoire plus fréquent au diagnostic (5 études) OR=3,16, IC95%=[1,6-6,22]

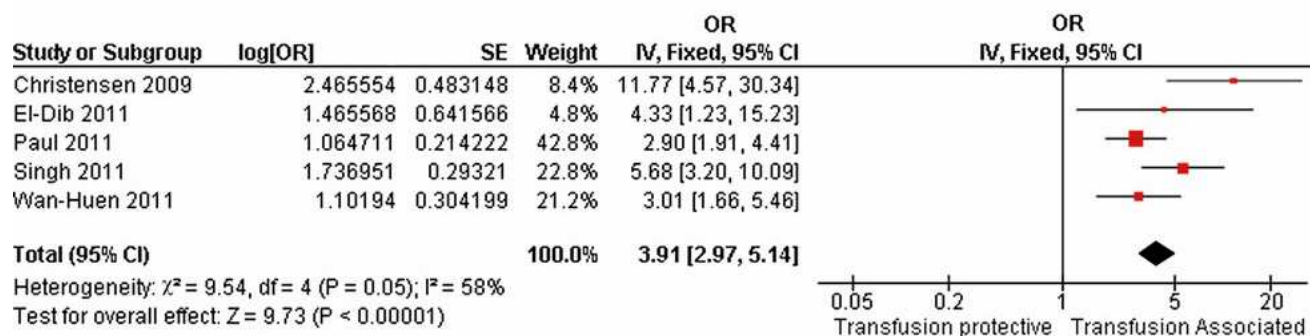
Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<u>Devenir TANEC vs ECUN non associée à la transfusion de CGR :</u> Mortalité plus élevée (6 études) OR 1,88 [1,35-2,61] <u>Impact de la suspension d'alimentation au cours de la transfusion de CGR sur la survenue de TANEC :</u> - 2 études de faible puissance - Etude historique : réduction de l'incidence de TANEC de 38,9% (7/18) vs 0% - 2^{ème} étude : réduction significative incidence ECUN de 5,3% à 1,3% (p=0,047) sans modification incidence TANEC
Kirpalani <i>et al.</i> , 2012 (76) Niveau de preuve=2	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	Evaluer le lien de causalité entre transfusion de CGR et survenue ECUN	Comparaison résultats RCT (n=3), études observationnelles de cohortes (n=6) et études cas-témoins (n=4)		RCT (n=3, 292 patients) : Comparaison stratégies restrictive et libérale sur la survenue d'ECUN : OR=1,67, IC95%=[0,82-3,38] à la défaveur de la stratégie restrictive. Problème : 1 RCT pèse 85% de la population ++++ Etudes observationnelles de cohorte : Association transfusion de CGR et ECUN : OR=7,48, IC95%=[5,87-9,53] Problème : Hétérogénéité élevée à 98%

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					Etudes cas-témoins : Association transfusion de CGR et ECUN : OR=2,19, IC95%=[1,52-3,17] Problème hétérogénéité élevée 92%

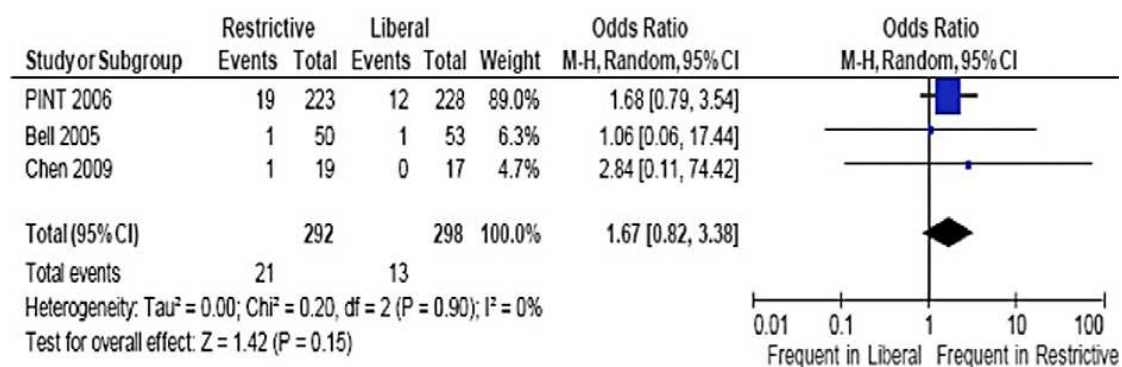
Synthèse :

Une relation entre la transfusion de CGR et la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le nouveau-né prématuré de poids de naissance <1 500 grammes a été mise en évidence dans plusieurs études rétrospectives de cohorte ou cas-témoins de grande hétérogénéité de faible niveau de preuve (35, 68-74).

Tableau 30. Mesure de l'association entre transfusion de CGR et entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le nouveau-né prématuré à partir des études observationnelles rétrospectives (75)



Par contre, cette association n'a pas été mise en évidence dans les essais randomisés contrôlés comparant les stratégies transfusionnelles libérale et restrictive. Cependant, il ne s'agissait pas de l'objectif primaire de ces études, et surtout la structure de ces études ne permettait pas de répondre à la question du lien entre transfusion de CGR et ECUN. Cependant, les ECUN semblent plus fréquentes chez les enfants transfusés selon le protocole restrictif (OR 1,67 [0,82-3,38]) (76).

Tableau 31. Mesure de l'association entre transfusion de CGR et entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) chez le nouveau-né prématuré à partir des essais contrôlés randomisés comparant les stratégies transfusionnelles « libérale » vs « restrictive » (76)

La grande hétérogénéité des études qui se sont intéressées au lien entre transfusions de CGR et ECUN provient du type de ces études, de la fréquence relativement faible des ECUN (de 2 à 15% selon les études), mais aussi de la diversité des différents groupes étudiés comparant les enfants présentant une ECUN transfusés préalablement, les enfants présentant une ECUN jamais transfusés, les enfants ayant bénéficié de transfusions de CGR n'ayant jamais développé d'ECUN et les enfants ni transfusés ni souffrant d'ECUN.

L'analyse temporelle entre les transfusions de CGR et la survenue de l'ECUN a permis d'isoler une entité correspondant à l'ECUN associée à la transfusion de CGR (TANEC ou TRAGI selon les auteurs (69, 71)). Il s'agit d'une ECUN survenant dans les 48 heures suivant une transfusion de CGR. Elle correspond à environ le tiers des cas d'ECUN.

L'analyse du type de conservateur utilisé, la pratique de la déleucocytation et de l'irradiation effectuées dans toutes les études, la durée de conservation des CGR transfusés, le volume transfusé et la pratique du don dédié n'ont pas permis d'identifier un facteur potentiellement déclencheur de l'ECUN (Tableau 32).

Tableau 32. Caractéristiques des CGR utilisés dans les études observationnelles

Références	Solution de conservation	Déleucocytation	Irradiation	Durée de conservation des CGR (Jours)		Volume transfusé	Don dédié	
				ECUN associée à la transfusion de CGR	ECUN non associée à la transfusion de CGR/ Enfants transfusés sans ECUN		ECUN associée à la transfusion de CGR	ECUN non associée à la transfusion de CGR
Mally <i>et al.</i> , 2006 (35)	Adsol/CPAD-1	+	+	12±10 (n=6)	6±4 (n=11)	15 ml/kg	50% (n=6)	33% (n=6)
Josephson <i>et al.</i> , 2010 (68)	CPAD-1	+	+	9 (n=18)	8 (n=29)	15 ml/kg	ND	ND
Blau <i>et al.</i> , 2011 (69)	Adsol-3	+	+	10±3 (n=9)	13±2 (n=15)	15 ml/kg	100% (n=9)	100% (n=15)
Paul <i>et al.</i> , 2011 (71)	Adsol-3	+	+	9,5±9,7 (n=33)	11,8±11,1 (n=59)	10 à 20 ml/kg	ND	ND
El-Dib <i>et al.</i> , 2011 (77)	CPAD-1	+	+	9,8±7,9 (n=25)	9,4±10,4 (n=25)	15 ml/kg	ND	ND
Demirel <i>et al.</i> , 2012 (72)	CPAD-1	+	+	ND	ND	15 ml/kg	ND	ND

Les caractéristiques des enfants présentant des ECUN survenant dans les 48 heures post-transfusion ou sans relation temporelle nette avec la dernière transfusion de CGR sont relativement comparables dans les différentes études par rapport aux enfants jamais transfusés présentant une ECUN. Ce sont des enfants de terme (aux alentours de 26-27 SA vs 28-29 SA) et, par conséquent, de poids de naissance plus faible. Le délai de survenue de l'ECUN en jours de vie est plus long, survenant aux alentours du premier mois de vie, plutôt que vers la 2^{ème} semaine (Tableau 33). Ainsi, le terme moyen de survenue de l'ECUN quel que soit le contexte est commun, aux alentours de 31 SA, suggérant une physiopathologie commune et multifactorielle de l'ECUN (69).

L'association de l'ECUN avec des besoins transfusionnels plus importants a été retrouvée inconstamment dans les études (Tableau 33). Ce résultat pousse certains auteurs à incriminer des protocoles transfusionnels trop « libéraux » (70, 71). Cependant, la méthodologie des études ne permet pas d'éliminer les biais importants de parcours réanimatoires plus compliqués. D'autre part, aucun élément ne permet d'argumenter sur la réalisation de la transfusion de CGR sur les signes précurseurs de l'ECUN, ne permettant pas d'affirmer un lien de causalité. Wan-Huen *et al.* se sont intéressés aux ECUN survenant dans les 48 heures suivant une transfusion de CGR sans signe clinique évocateur d'ECUN. Les facteurs de risque retrouvés dans les 48 heures précédant l'ECUN étaient l'âge gestationnel, l'alimentation entérale et la transfusion de CGR (74).

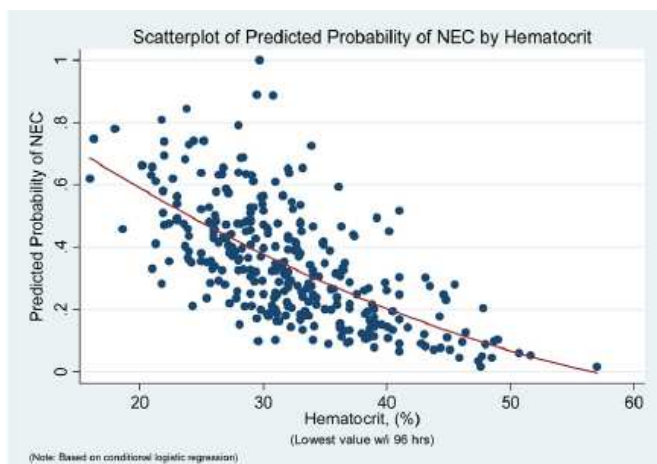
Tableau 33. Caractéristiques des entérocolites-ulcéro-nécrosantes (ECUN) associées aux transfusions de CGR

Références	Transfusion CGR et survenue ECUN	Jours de vie au début de l'ECUN (Jours)		p	[Ht] moyenne (%)		p	Nombre de transfusions de CGR/enfant		p
		ECUN associée à la transfusion de CGR	ECUN non associée à la transfusion de CGR		ECUN associée à la transfusion de CGR	ECUN non associée à la transfusion de CGR		Enfants présentant une ECUN	Enfants exempts d'ECUN	
Mally <i>et al.</i> , 2006 (35)	± Transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes	32±7 (n=6)	11±7 (n=11)	<0,05	24±3 (n=6)	37±7 (n=11)	0,006	1,5±0,5 (n=6)	0,8±0,9 (n=11)	
Josephson <i>et al.</i> , 2010 (68)	Transfusés vs non transfusés	37 (n=47)	13 (n=46)	<0,000 1	29,6±5 (n=47)	34,1±9,4 (n=46)	0,023	ND	ND	
	± Transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes	30 (n=18)	22 (n=75)	0,045	30,7±6,1 (n=18)	32,1±8,2 (n=75)	ns	ND	ND	

Références	Transfusion CGR	Jours de vie au début de l'ECUN (Jours)		p	[Ht] moyenne (%)		p	Nombre de transfusions de CGR/enfant		p
Blau <i>et al.</i> , 2011 (69)	Transfusés dans les 48 précédentes vs non transfusés	30±5 (n=9)	14±2 (n=12)	<0,004	26±2 (n=9)	38±3 (n=12)	<0,006	5±1 (n=9)	7±1 (n=15)	ns
Singh <i>et al.</i> , 2011 (70)	ECUN vs pas d'ECUN	ND	ND		29,9±5,6 (n=111)	33,4±6,9 (n=222)	<0,001	5 (2,8) (n=111)	1 (0,4) (n=222)	>0,001
Paul <i>et al.</i> , 2011 (71)	Transfusés dans les 48h avant vs jamais transfusés	29,5±19,6 (n=33)	13,9±6 (n=30)	=0,02	ND	ND		3,1±3,2 (n=122)	2,7±4,1 (n=2188)	>0,01
	± Transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes	29,5±19,6 (n=33)	30±17,5 (n=59)	ns	28,6±5,2	29,2±4,9	ns			
El-Dib <i>et al.</i> , 2011 (77)	± Transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes	21 (8-27) (n=14)	38 (11-56) (n=11)	ns	ND	ND		3 (1-6) (n=25)	3 (2-6) (n=25)	0,32
Demirel <i>et al.</i> , 2012 (72)	Transfusés dans les 48 heures avant vs	20±2 (n=15)	11±2 (n=50)	ns	ND	ND		ND	ND	

Références	Transfusion CGR	Jours de vie au début de l'ECUN (Jours)		p	[Ht] moyenne (%)		p	Nombre de transfusions de CGR/enfant		p
	jamais transfusés									
	± Transfusion de CGR dans les 48 heures précédentes	20±2 (n=15)	12±3 (n=31)	ns	30±4,4 (n=15)	29,1±4,4 (n=31)	ns	ND	ND	
Bak <i>et al.</i> , 2013 (73)		ND	ND		ND	ND		3,1±2,9 (n=18)	1±1,1 (n=162)	0,005
Wan-Huen <i>et al.</i> , 2013 (74)	ECUN vs pas d'ECUN	ND	ND		31,4±3,7	30,9±3,9	ns	ND	ND	

Un élément intéressant est l'hématocrite précédant le diagnostic d'ECUN, qu'il soit précédé de transfusion de CGR ou non. En effet, un hématocrite aux alentours de 25-30% est retrouvé dans les cas d'ECUN associées aux transfusions de CGR, alors que l'hématocrite est plutôt aux alentours de 35% dans les cas d'ECUN non associée aux transfusions de CGR (Tableau 33 et Figure 1). Cette donnée reste, cependant, d'interprétation difficile.

Figure 1 : Probabilité de développer une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) en fonction de l'hématocrite (%) (78)

Les données, provenant d'études de faible qualité mais nombreuses, argumentent pour l'association entre la survenue d'ECUN et la réalisation de transfusions de CGR chez le nouveau-né prématuré. Cependant, l'origine des ECUN est multifactorielle et il n'est pas possible d'établir une politique transfusionnelle claire permettant de limiter ce phénomène sur les données actuellement disponibles.

Mortalité

Tableau 34. Facteurs associés à la mortalité néonatale chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Miyashiro Nunes dos Santos <i>et al.</i> , 2011 (79) Brésil Niveau de preuve=3	Etude observationnelle multicentrique (n=8) 01/2006-12/2007	Evaluer l'association entre les transfusions de CGR et la mortalité intra-hospitalière dans la	Nouveau-nés nés entre 23 et 36 SA et de PN compris en 400 à 1 495 g (n=1 177) Exclusion : Malformations congénitales sévères	Comparaison des enfants décédés au cours de la période néonatale (n=299) vs enfants survivants (n=778)	-nombre de naissances par centre investigateur - caractéristiques démographiques et cliniques néonatales	- Terme moyen de naissance de 29 SA±2,8 - Poids moyen de naissance de 1 046g±288 - Mortalité intra-hospitalière de 27,8% (299/1 177). 201 (18,7%) de DC avant 14 jours de vie, 38 (3,5%) entre 15 et 28 jours et 60 (5,6%) après 28 jours - 53,3%(574/1177) ont reçu au moins une transfusion de CGR au cours de l'hospitalisation. 46,5% (501/1 177) avant

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
		population de nouveau-nés prématurés de moins de 1 500 g			-mortalité intra-hospitalière (au cours du séjour et après 28 jours de vie) -nombre de transfusions de CGR réalisées entre 1 et 14 jours de vie, 15 à 28 jours et de 28 jours à la sortie de l'hôpital	28 jours de vie. 33,9% (365/1 177) ont reçu plus d'une transfusion au cours de leur séjour. - Nombre moyen de transfusions par enfant était de $3,3 \pm 3,4$ (médiane 2) Dans les 14 premiers jours, $1,3 \pm 1,5$; De 15 à 28 jours $0,9 \pm 1,1$ et après 28 jours, $1,2 \pm 2,1$. - Le nombre de CGR transfusés étaient plus élevé : 1) Score d'Apgar à 1 et 5 min < 7 2) SNAPPE-II ≥ 45 3) Syndrome de détresse respiratoire 4) Hémorragie-intra-ventriculaire 5) Sepsis précoce et tardif 6) ECUN - Mortalité plus élevée chez les enfants transfusés (34,3% vs 20,3%, $p < 0,001$) Comparaison population d'enfants décédés et survivants à la sortie : 1) Age gestationnel plus bas ($26,8 \pm 2,5$ vs $29,8 \pm 2,5$, $p < 0,001$) 2) PN plus bas (800 ± 244 vs 1141 ± 244, $p < 0,001$) 3) Plus mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (Apgar à 1 et 5 min et SNAPPE-II) 4) Morbidités néonatales sévères plus fréquentes (syndrome de détresse respiratoire, sepsis précoce, HIV, ECUN) 5) Au moins 1 transfusion de CGR (65,9% vs 48,5%, $p < 0,001$). Nombre moyen de transfusion de CGR ($2,2 \pm 3,3$ vs $1,6 \pm 0,3$, $p = 0,03$). Plus de

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						transfusions de CGR avant J14 (56,9% vs 26,7%, $p<0,001$) et J28 (63,9% vs 39,8%, $p<0,001$). Modèle de Cox : - Transfusion de CGR avant J28 associée de manière indépendante à la mortalité intra-hospitalière (RR=1,49, IC95%=[1,17-1,78], $p=0,001$) - >2 transfusions de CGR associées indépendamment à la mortalité après J28 chez le prématuré de très petit PN (RR=1,89, IC95%=[1,19-2,69], $p=0,01$) Commentaires : - Protocole transfusionnel propre à chaque centre investigateur (n=8) - CGR CPAD-1, irradiés et leucodéplétés avant conservation. - Protocole don dédié avec durée maximum de conservation de 28 jours. - Volume transfusé 15 ml/kg sur 4 heures.

Cette étude de large échelle observationnelle met en évidence un lien entre les transfusions de CGR et la mortalité néonatale des nouveau-nés prématurés en soulignant l'importance du nombre de transfusions réalisées. Ces données sont à prendre avec prudence compte tenu de biais possible avec le profil des enfants nécessitant des transfusions à la période néonatale (79).

► Indicateurs physiologiques d'anémie et validité pour poser l'indication de transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

Le manque de seuils transfusionnels validés et la nécessité d'un emploi raisonné de la transfusion sanguine compte tenu des complications qui y sont associées amènent à envisager d'autres moyens, notamment des mesures physiologiques ou biologiques pour améliorer la précision des indications transfusionnelles chez le nouveau-né prématuré.

Tableau 35. Etudes évaluant la pertinence des signes cliniques d'anémie et des méthodes de mesures de paramètres physiologiques susceptibles d'améliorer les indications de transfusions chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Wardle <i>et al.</i> , 2002 (80) Royaume-Uni Niveau de preuve= 2	Essai prospectif randomisé contrôlé	Estimer la validité de la fraction d'extraction d'oxygène périphérique pour poser l'indication de transfusion chez le prématuré	Nouveau-nés avec un poids de naissance < 1 500g, stable et de <2 semaines de vie Exclusion : - Support inotrope - Support ventilatoire et FIO ₂ >40%	Décision de transfusion sur 1) le taux d'Hb selon protocole de service (n=37) (C) vs 2) valeur de FOE (NIRS) ≥0,47 et/ou signes cliniques (n=37) (I)	<u>Primaire :</u> -nombre de transfusions reçues <u>Secondaires :</u> - Gain de poids - Jours de vie à la sortie d'hospitalisation - ROP - BPD - HIV, LPV - ECUN	- Seules 32% des transfusions faites dans le groupe I l'était sur une valeur de FOE≥0,47 (autres sur signes cliniques ou bas niveau d'[Hb]) - Nombre de transfusions effectuées pour le groupe C =84 et I=56 mais non significatif rapporté au nombre d'enfants - Enfants du groupe C transfusés significativement plus tôt que le groupe I (12 jours vs 25 jours, p=0.006) avec taux d'Hb plus haut lors de la 1 ^{ère} transfusion (116 vs 92, p=0.0004) - Nombre de jours passés avec [Hb]< 10 g/dL significativement plus important dans groupe I (1 vs 8, p=0,01) - Pas de différence sur le nombre de transfusions, de donneurs allogéniques, ni sur les morbidités néonatales, ni la durée

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						d'hospitalisation, ni sur [Hb] à la sortie - Une réduction significative de la FOE est observée après transfusion dans les 2 groupes Conclusion : Echec de la FOE périphérique pour repérer les enfants anémiques <u>Commentaires :</u> <u>Protocole transfusion :</u> Transfusion à Hb 140 g/l si FiO₂ > 0,35 ou P.moy > 6 cm H₂O - Transfusion à Hb 120 g/l si FiO₂ < 0,35 ou P.moy < 6 cm H₂O Apnées/bradycardies significatives (>9 en 12 heures), ou si FC > 180/min ou FR > 80/min / 24 h, ou si prise pondérale < 10 g/j 4 jours consécutifs à 418 kJ/kg/j. <u>Normales FOE :</u> 0,23-0,47 (5^{ème}-95^{ème} perc. de nouveau-nés non anémiques en bonne santé) mesurée après occlusion veineuse à l'avant-bras <u>Produit transfusé :</u> 20 ml/kg de CGR sous forme de préparation pédiatrique, conservé 35 jours dans CPA

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Alkalay <i>et al.</i> , 2003 (81) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude observationnelle prospective monocentrique	Mesurer la variation de la fonction cardiaque à l'échographie avant et après transfusion avec stratification selon l'hématocrite (n=32)	Nouveau-nés nés ≤ 32 SA, ≤ 60 jours de vie post-natals, sans support ventilatoire, ni infection ni PDA, ni cardiopathie congénitale, ni anomalies malformatives	Transfusion de CGR à la discrétion du praticien en charge de l'enfant	Mesures effectuées juste avant, 2 à 4 heures après la première transfusion, 4 à 7 heures puis 27 à 34 heures après la seconde transfusion -paramètres physiologiques : FC, FR, PA -diamètres du VG en fin de diastole et de systole -débit de chasse du VG -Fraction de raccourcissement	- Pas de différence sur les paramètres échographiques en post-transfusion sur l'ensemble de la population. Augmentation significative de la PA diastolique dans le groupe Ht Basse. - Augmentation significative du diamètre en fin de diastole et de systole du VG dans le groupe Ht basse et moyenne /haute en pré-transfusionnel (16,3 vs 15,2 vs 13,4, $p < 0,05$) (10,6 vs 9,7 vs 8,8, $p < 0,05$) - Corrélation significative entre le taux d'hématocrite et les diamètres en fin de diastole et de systole du VG ($r^2=0,35$, $p=0,0004$, $r^2=0,28$, $p=0,0002$) <u>Commentaires :</u> 2 transfusions de 10ml/kg de CGR leucodéplétés, irradiés, CMV négatif sur 4 heures à 12 heures d'intervalle 3 classes de stratification : Ht bas $\leq 21\%$, Ht moyen 22 à 26%, Ht haute $\geq 27\%$
Gueguen <i>et al.</i> , 2009 (82) France Niveau de preuve=4	Etude observationnelle prospective monocentrique	Etablir la valeur de la capacité de transport en O ₂ permettant l'indication de la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré	Nouveau-nés prématurés < 1 500g (n=11) Exclusion : -cardiopathie congénitale -canal artériel	Mesures pré- et post-transfusionnelles de CGR	- Capacité de transport en O₂ (RCT) - Bradycardies - Monitoring cardio-respiratoire pendant 6	- 8/11 patients symptomatiques en pré-transfusionnel (au moins 2 bradycardies/6 heures) - Lactates sanguins normaux en pré-transfusionnel - Augmentation post-transfusionnelle de l'[Ht] (+46% (+38% à +75%)) associée à une baisse du débit

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			perméable et hémodynamiquement significatif -lésions neurologiques -sepsis récent -ventilation mécanique		heures - Avant et dans les 12-24 heures post-transfusion de CGR	cardiaque (-14% (-23% à 0%)) - Augmentation post-transfusionnelle du Z score du RCT (de -1,7 à -1,2) négativement corrélé avec la valeur pré-transfusionnelle ($r^2=0,56$, $p<0,05$). - Pas de modification des symptômes cliniques entre les périodes pré- et post-transfusionnelles - Cependant, 2 patients améliorés en post-transfusion (diminution des bradycardies) avec un Z-score RCT pré-transfusionnel <-2 <u>Conclusion :</u> Valeur de RCT modifiée (augmentée) par transfusion de CGR. Pas de lien avec modification des symptômes cliniques en post-transfusionnel. Cependant, une valeur de Z-score de RCT <-2 pourrait être un indicateur de transfusion, mais étude de trop faible puissance. <u>Commentaires :</u> La capacité de transport en O ₂ dépend du débit cardiaque et de l'[Ht].
Van Hoften <i>et al.</i> , 2010 (83) Pays-bas Niveau de preuve= 3	Etude observationnelle prospective 12/2006-08/2007	Mesure de l'effet de la transfusion de CGR sur l'oxygénation cérébrale évaluée par la NIRS	Nouveau-nés prématurés nés < 35 SA (n=33) Exclusion : Malformations congénitales	3 groupes d'enfants selon Hb pré-transfusionnelle : 1) <6 mmol/l ($<9,7$ g/dl) (n=8) 2) de 6,1 à 7 mmol/l		- 47 transfusions de CGR de J1 à J93 (médiane J17) de 25,9 à 39 SA (médiane 30,1 SA) - Hb pré-transfusionnelle entre 6 et 12,8 g/dl (médiane 11,1 g/dl). [Ht] entre 19% et 36% (médiane 31%)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
				(9,8 à 11,3 g/dl) (n=18) 3) de 7,1 à 8 mmol/l (11,4 à 12,9 g/dl) (n=14)		- 11 transfusions chez des enfants sans support ventilatoire, 18 chez enfants en CPAP et 18 chez enfants en VM. 17 transfusions chez des enfants oxygénodépendants. Seules 3 chez enfants avec $FiO_2 > 30\%$. <u>En pré-transfusionnel :</u> - FTOE médiane à 0,35 (0,07-0,70), saturation en O_2 régionale ($rcSO_2$) à 60% (28-82%) - $rcSO_2$ significativement corrélée au taux d'Hb ($r=0,414$, $p=0,004$) - FTOE significativement corrélée négativement avec taux d'Hb ($r=-0,462$, $p=0,001$) <u>En post-transfusionnel :</u> - Disparition des corrélations entre $rcSO_2$, FTOE et le taux d'Hb - Augmentation significative $rcSO_2$ à 1 (9% IC95% 7-11) et 24 heures post-transfusion ($p<0,01$) - Diminution significative de la FTOE à 1 (-0,10 IC95% -0,12 -0,08) et 24 heures post-transfusion ($p<0,01$) - Baisse FTOE est corrélée au taux d'Hb post-transfusionnelle surtout à T24 ($r=-0,466$, $p=0,002$) Comparaison des groupes selon Hb

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						pré-transfusionnelle : - rcSO₂ inférieure à t0 et t1 entre groupe A et autres groupes - FTOE significativement plus élevée chez groupe A vs B et C à t0, t1 et t24 <u>Conclusion :</u> Amélioration des mesures d'oxygénation cérébrale en post-transfusionnel plus marquée et durable chez les enfants avec Hb pré-transfusionnelle <9,7 g/dl. <u>Commentaires :</u> CGR SAGM de moins de 15 jours 15 ml/kg IVL 3 h
Fredrickson <i>et al.</i> , 2011 (84) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude observationnelle prospective, ancillaire à l'Iowa Trial	Comprendre les effets physiologiques de l'anémie chez le prématuré de très petit poids de naissance et la réponse induite par la transfusion	Nouveau-né avec un poids de naissance entre 500 et 1 300 g inclus dans l'Iowa Trial Exclusion : - CPAP - FiO₂>50% - PCA ou CIA - Refus parental	Stratégies transfusionnelles « libérale » (n=22) vs « restrictive » (n=22)	Mesures avant et après transfusion : - [Hb], Ht, nombre de GR, réticulocytes - Acide Lactique - Erythropoïétine plasmatique - Consommation d'O₂, PaO₂, PO₂ veineuse, - Fraction extraction O₂ (FOE)	<u>En pré- et post-transfusionnel :</u> Le groupe « restrictif » avait significativement - [Hb], Ht, nombre de GR plus bas (p<0,05) - Le contenu artériel en O₂ plus bas (16mL/dL vs 12, p<0,05) - Transport systémique en O₂ plus bas (44 ml/min/kg vs 33, p<0,05) - FOE plus haute (0,2 vs 0,31, p<0,05) - Contenu en O₂ dans le sang veineux mêlé plus bas (p<0,05)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<u>Effets significatifs de la transfusion sur les 2 groupes :</u> - Diminution significative de l'acide lactique (L : $p < 0,0001$ vs R : $p = 0,032$) - Augmentation du contenu artériel en O_2 (L : $p < 0,0001$ vs R : $p < 0,0001$) - Augmentation du transport systémique de l'O_2 (L : $p = 0,004$ vs R : $p = 0,001$) - Augmentation du contenu veineux en O_2 (L : $p < 0,0001$ vs R : $p < 0,0001$) <u>Effets significatifs de la transfusion que sur le groupe restrictif :</u> - Baisse de la FOE (0,31 vs 0,24, $p = 0,003$) - Baisse du débit cardiaque (301 ml/kg/min vs 253, $p = 0,048$) <u>Conclusion :</u> Compensation de l'anémie par la transfusion visible dans le groupe restrictif sur le débit cardiaque et FOE, bénéfices non observés dans le groupe « libéral » <u>Commentaires :</u> - Résultats obtenus entre 1992 et

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						1997 et publiés en 2011 - Difficulté de la reproductibilité et fiabilité des mesures de consommation d'O₂ - Faible puissance - Pas de différence pour l'EPO plasmatique endogène entre les groupes (≠de l'Iowa Trial)
Bailey <i>et al.</i> , 2012 (85) Etats-Unis Niveau de preuve= 3	Etude observationnelle prospective 04/2005-05/2009	Estimer la valeur du ratio d'oxygénation cérébro-splanchnique permettant l'indication de transfusion chez le prématuré	Enfants dont le terme de naissance <37 SA de plus de 5 jours de vie avec [Hb]≤11g/dL Exclusion : -hémoculture positive dans les 24 heures précédant la transfusion -refus parental	3 groupes : 1) Symptomatique avec amélioration après transfusion (n=19) 2) Symptomatique sans amélioration après transfusion (n=15) 3) Asymptomatique avec [Hb] basse (n=18)	- Ratio d'oxygénation cérébro-splanchnique pré- et post-transfusion	- Ratio d'oxygénation cérébro-splanchnique significativement plus bas dans groupe 1 par rapport aux 2 autres en pré-transfusionnel (0.61 ± 0.22 vs. 0.75 ± 0.17 vs. 0.77 ± 0.16, $p = 0.03$) - Pas de différence post-transfusionnelle entre les groupes - Augmentation significative du ratio d'oxygénation cérébro-splanchnique par la transfusion dans groupe 1 (0.63 ± 0.21 (avant) à 0.76 ± 0.24 (après); $p < 0.001$). Augmentation non significative dans groupe 2 - Prédiction de l'amélioration après transfusion : 1) courbe ROC : AUC=0,70 [0,52-0,85]- Valeur seuil=0,73 pour le groupe 1 2) sensibilité 74%, spécificité 73%, VPP=78%, VPN=69% <u>Conclusion :</u> Le ratio d'oxygénation cérébro-splanchnique pourrait être un bon indicateur des enfants symptomatiques pouvant bénéficier d'une transfusion

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<u>Commentaires :</u> - Produit transfusé : CGR <10 jours, leucodéplété, irradié, CMV négatif, 15 ml/kg sur 4 heures - Enregistrement NIRS sur 20 min avant et après transfusion
Radicioni <i>et al.</i> , 2012 (86) Italie Niveau de preuve=3	Etude observationnelle prospective mono centrique 02-12/2009	Mesurer la variation de l'index de performance myocardique chez le nouveau-né prématuré anémique et après transfusion sanguine	Nouveau-nés prématurés admis en soins intensifs néonataux avec 2 sous-groupes (enfants de très faible poids de naissance avec délai moyen de transfusion de 5±4 jours (n=18) et enfants de poids de naissance plus élevé avec un délai moyen de transfusion de 43±16 jours (n=14))	Evaluation fonction cardiaque par échographie juste avant, à 48 heures et jusqu'à 120 heures après transfusion de CGR dans une population de prématurés anémiques (n=32) (I) et non-anémiques (n=71) identiques pour sexe, terme de naissance et jours de vie	<u>Primaire :</u> -Fonction ventriculaire gauche échographique à H0, H48 et H120 post-transfusion <u>Secondaires :</u> - [Hb], Ht - FC, TA - Pour les patients ventilés : pression moyenne des voies aériennes, FiO₂, index d'oxygénation)	<u>Juste avant transfusion :</u> Groupe faible poids de naissance : [Hb] moy 10,9±1g/dL (Ht moy 32±3,1)(anémique) vs 14,1±3g/dL (Ht moy 41,6±8,9)(non anémique) (p<0,01) Groupe poids de naissance plus élevé : [Hb] moy 9,2±1,5g/dL (Ht moy 27,3±4,2)(anémique) vs 11,5±2,3g/dL (Ht moy 33,9±6,7)(non anémique) (p<0,01) Volume transfusé : Faible PN : 14,5±1,6 ml/kg vs PN + élevé : 12,9±2,6 mL/kg (p<0,01) Pas de différence sur les paramètres physiologiques en pré-transfusionnel entre les groupes Pas de différence sur la fonction VG entre les groupes sauf pour l'index de performance myocardique du VG dans le groupe au PN plus élevé juste avant transfusion (0,27±0,1 vs 0,39±0,2, p<0,017) Augmentation significative de l'index de performance myocardique à 48 heures et 120 heures post-

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						transfusion chez les enfants de PN + élevé ($0,27 \pm 0,1$ vs $0,4 \pm 0,1$ vs $0,45 \pm 0,2$, $p < 0,05$) Diminution significative de l'index de performance myocardique à 120 heures post-transfusion chez les enfants de faible PN ($0,48 \pm 0,2$ vs $0,34 \pm 0,1$, $p < 0,05$) Décroissance de l'index de performance myocardique avec l'âge post-natal plus marqué chez enfants anémiques vs non anémiques ($r = 0,46$ vs $r = 0,173$, $p = 0,002$) La variation post-transfusionnelle de l'index myocardique est inversement proportionnelle à la valeur pré-transfusionnelle de l'index ($r = 0,73$, $p = 0,001$) <u>Conclusion :</u> Mécanisme complexe variable avec l'âge gestationnel. Nécessité d'études plus larges. <u>Commentaires :</u> - Définition de l'index de performance myocardique = (temps entre la fin et le début du flux trans-mitral – temps d'éjection du VG) / temps d'éjection du VG. Seule mesure prenant en compte la fonction diastolique - Transfusion de 10 à 15 ml/kg sur 4 heures - [Hb] moy. à la naissance de $11,9 \pm 2,5$ g/dL (Ht $35,8 \pm 3\%$) dans le

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						groupe anémique de faible poids de naissance vs $14,9 \pm 2,3$ g/dL (Ht $44,3 \pm 6,8$) dans le groupe de poids de naissance supérieur ($p < 0,01$)
Kasat <i>et al.</i> , 2011 (87) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude observationnelle basée sur un sondage des soignants	Comparer les pratiques transfusionnelles basées sur les seuils transfusionnels vs les indications cliniques du soignant		En pré-transfusionnel : enfants transfusés 1) Sur la base du protocole transfusionnel 2) Sur la base des symptômes perçus par le clinicien comme correspondant à l'anémie 3) Basé sur le protocole et les symptômes cliniques perçus par le soignant En post-transfusion : Perception d'une amélioration de l'enfant par la transfusion vs pas d'amélioration	Sondage du soignant sur l'indication transfusionnelle puis 2^{ème} sondage 24 heures après transfusion de CGR	111 enfants ont été transfusés, recevant un total de 559 transfusions 78 sondages de soignants récupérés 18 (23%) enfants ont été transfusés sur la base du protocole transfusionnel. 36 (46%) enfants n'ont été transfusés que sur les signes cliniques perçus par les soignants. 24 (31%) enfants ont été transfusés sur la base du protocole associé à l'avis du clinicien. Les enfants transfusés uniquement sur la base du protocole sont plus transfusés avant J7 (44% vs 8% vs 25%, $p=0,009$) sur une [Ht] pré-transfusionnelle plus haute ($35 \pm 4,7$ vs $32 \pm 4,1$ vs $30 \pm 4,8$, $p=0,0014$). Les enfants transfusés sur la base du protocole transfusionnel sont préférentiellement en ventilation mécanique (67% vs 31% vs 29%, $p=0,019$) Les enfants transfusés sur la perception de symptômes cliniques ± protocole transfusionnel sont plus tachycardes (11% vs 42% vs 50%, $p=0,027$) et présentent plus d'apnées-bradycardies (17% vs 78% vs 67%, $p=0,001$) Les enfants transfusés uniquement sur la perception clinique de signes

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						d'anémie sont moins oxygénodépendants avec des supports ventilatoires légers En post-transfusion : Comparaison des enfants améliorés par la transfusion vs pas selon les soignants Pas de différence sur le terme, le jour de vie post-natal. Pas d'amélioration perceptible chez les enfants sous HFO (14% vs 37%, p=0,018) Amélioration perçue chez les enfants sous support ventilatoire type CPAP ou moindre (49% vs 15%, p=0,002) [Ht] prétransfusionnelle plus basse chez les enfants améliorés (30,8±5,2 vs 33,4±3,4, p=0,025) Chez les enfants améliorés, une plus grande proportion présentait en pré-transfusionnel: - une tachycardie (47% vs 19%, p=0,013) - des apnée-bradycardies (73% vs 37%, p=0,002) Apnée-bradycardie (p<0.0029), tachycardie (p<0.028) et baisse de la FiO₂ (p<0,0033) étaient les critères associés à l'amélioration perçue des patients La tachycardie en pré-transfusionnel est le meilleur critère illustrant l'amélioration post-transfusionnelle (OR=6,48, IC95%=[1,6-26], p=0,005) <u>Commentaires :</u>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						Volume transfusé 15ml/kg sur 4 heures avec des CGR < 10 jours Protocole transfusionnel : 1) Saignement actif 2) Enfants avec maladie cardio-respiratoire sévère (HFO, NO, $FiO_2 > 50\%$, MAP > 8cm), transfusion si [Ht] < 40% 3) Enfants avec maladie cardio-pulmonaire modérée (MAP 6-8 cm, $FiO_2 > 35\%$), transfusion si [Ht] < 35% 4) Enfants avec maladie respiratoire légère ou chronique (MAP < 6cm, CPAP avec $FiO_2 < 35\%$, diurétiques, bronchodilatateurs, apnées-bradycardies symptomatiques avec reprises au ballon), transfusion si [Ht] < 30% 5) Enfant avec cardiopathie congénitale, transfusion si [Ht] < 40% 6) Enfants en croissance stable, transfusion si [Ht] < 23% et taux de réticulocyte < 5%. Si apnée-bradycardie, tachycardie, stagnation pondérale, envisager transfusion si [Ht] < 30% Amélioration clinique post-transfusionnelle : baisse d'au moins 10% de la FiO_2, de la FC, des épisodes d'apnées/bradycardies

Synthèse :

Actuellement, aucun signe clinique du fait de leur manque de spécificité (85, 87), aucune mesure physiologique ou biologique ne permet de poser l'indication de manière reproductible d'une transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré.

Cependant, les mesures en NIRS ou par échographie cardiaque sont susceptibles de montrer le bénéfice d'une transfusion de CGR *a posteriori* lorsqu'une stratégie transfusionnelle restrictive est adoptée (83, 84) ou lorsque l'anémie est symptomatique (85).

La mesure de la capacité de transport en oxygène (produit du débit cardiaque et de l'hématocrite) (82), celle du ratio cérébro-splanchnique (85) et celle de la fraction d'extraction d'oxygène cérébrale (83) se sont révélées comme des pistes intéressantes pour l'indication de la transfusion de CGR chez le prématuré. Cependant, ces études étaient de faible puissance et réclament des essais à plus large échelle pour valider ces mesures.

► **Instauration d'un protocole transfusionnel institutionnel : mesure d'impact sur les besoins transfusionnels chez le nouveau-né prématuré**

Tableau 36. Etudes évaluant l'implantation d'un protocole transfusionnel sur les besoins transfusionnels des nouveau-nés prématurés

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Miyashiro <i>et al.</i> , 2005 (88) Brésil Niveau de preuve=4	Etude historique prospective multicentrique	Mesurer l'impact de l'implantation d'un protocole transfusionnel sur le nombre de transfusions de CGR prescrites les 28 premiers jours de vie	Nouveau-nés <1 500g à la naissance Phase 1 (n=149) Phase 2 (n=196)	Prescription transfusions de CGR selon protocole transfusionnel (phase 2) (I) vs selon le praticien (phase 1) (C)	- Prélèvements veineux (ml/kg) les 28 premiers jours de vie - Nombre de nouveau-nés transfusés - Nombre de transfusions de CGR et volume transfusé (ml/kg) les 28 premiers jours de vie - % de transfusions en accord avec le	- % d'enfants transfusés dans les 28 premiers jours phase 1 vs phase 2 : 68,5% vs 59,7% - Nombre moyen de transfusions/enfant phase 1 vs phase 2 : 1,9±2 vs 1,4±1,6 (p=0,01) - Protocole transfusionnel suivi strictement aboutit à une réduction du nombre de transfusions/enfant de -17,6% [-30,5%, -2,6%] après ajustement sur âge gestationnel, prélèvements veineux et détresse respiratoire. - Perte de 1 ml/kg de sang augmente le nombre de transfusions de CGR de

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					protocole	2,7%
Pereira Venâncio <i>et al.</i> , 2007 (89) Brésil Niveau de preuve=4	Etude rétrospective Historique 01/1995-04/1996 vs 06/1997-12/1998	Evaluer l'impact de l'implantation d'un protocole transfusionnel sur le nombre de transfusions de CGR prescrites	Nouveau-nés nés < 37 SA et poids de naissance <1 500 g Exclusions : -anomalies congénitales sévères -maladie hémolytique -exsanguino-transfusion -décès dans les 28 premiers jours de vie	Indication transfusionnelle posée par protocole du service (n=40) (période 2)(I) vs à la discrétion du praticien (n=40)(période 1) (C)	- [Ht] à la naissance et avant les transfusions de CGR - Prélèvements veineux (ml/kg) les 28 premiers jours de vie - Nombre de nouveau-nés transfusés - Nombre de transfusions de CGR et volume transfusé (ml/kg) les 28 premiers jours de vie - % de transfusions en accord avec le protocole	- % d'enfants recevant au moins 1 transfusion de CGR les 28 premiers jours. Période 1 vs période 2 : 62,5% (45/72) vs 55,7% (44/79) p= 0,04 - Age gestationnel plus bas lors de la période 2 : 31,9±2,3 vs 29,8±2,7, p<0,001 - Plus d'hypotrophie au cours de la période 1 (65% vs 40%, p=0,025) - Pas de différence sur [Ht] à la naissance (51,9%±9 vs 48,6%±7,9, p=0,08) - [Ht] pré-transfusionnelle plus bas en période 2 : 33,4%±4,5 vs 29,7%±4,8, p<0,001) - Nombre de transfusions/enfant : 4,6±3,2 vs 4±3,1, p=0,26 - Réduction du volume transfusé/enfant les 28 premiers jours de vie : 48,8±38,3 vs 43,4±40,4, p=0,41 - Réduction du volume de transfusion de 15,91 ml/kg IC 95% [-24,69, -7,14] - Adhérence au protocole de 80,6% vs 40,3% en période 1, p<0,001 <u>Commentaires :</u> - Volume transfusionnel 10 ml/kg, CPAD-1, ≤ 5jours - Biais : populations non comparables sur les caractéristiques néonatales

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Mimica <i>et al.</i> , 2008 (90) Brésil Niveau de preuve=4	Etude historique prospective multicentrique	Evaluer l'impact de l'implantation d'un protocole transfusionnel sur le nombre de transfusions de CGR prescrites les 28 premiers jours de vie et sur les morbidités et mortalités néonatales	Nouveau-nés < 37 SA et <1 500 g à la naissance	Prescription de transfusions de CGR selon protocole transfusionnel (phase 2) (I) vs selon le praticien (phase 1) (C)	- Nombre moyen de transfusions/enfant les 28 premiers jours de vie - Apnées - Prise pondérale - Durée d'hospitalisation - Mortalité néonatale	- Réduction du nombre de transfusions/enfant par l'implantation du protocole : 2 (1-14) vs 1 (1-9) ($p=0,001$) - Réduction du nombre de transfusions/enfant reçues -0,55 [-0,08, -1,02] - Morbidités néonatales et durée d'hospitalisation identiques entre les 2 périodes. - Mortalité néonatale plus basse au cours de la période 2 (protocole transfusionnel)
Baer <i>et al.</i> , 2011 (91) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude observationnelle prospective Multicentrique (n=4) 2009	Evaluer l'effet de l'implantation d'un logiciel de prescription de transfusion de CGR sur le respect du protocole transfusionnel institutionnel (augmentation de l'adhérence au protocole de 65% à 90%)	Nouveau-nés hospitalisés dans les centres investigateurs (terme moyen de naissance 35 SA $\pm$ 4)	Implantation de logiciel de prescription	- % d'adhérence au protocole transfusionnel - % d'enfants transfusés - Nombre de transfusions/enfant - Morbidités néonatales - Economie sur les produits transfusionnels	- Augmentation de l'adhérence au protocole après implantation du logiciel jusqu'à 90% - Réduction du nombre d'enfants transfusés de 19 à 13% ($p<0,001$) - Pas d'impact sur le nombre de transfusions/enfant - Réduction du nombre d'enfants sortant d'hospitalisation sous oxygène ($p=0,02$) - Pas de différence sur les HIV, ECUN, durées d'hospitalisation et mortalités néonatales - Réduction des coûts liés à la transfusion de CGR (\$469,238 par an)

Synthèse et proposition de recommandation :

L'implantation d'un protocole basé sur des seuils transfusionnels a montré, sur des études de faible niveau de preuve, une réduction de la consommation de CGR chez le nouveau-né prématuré sans effet délétère sur les morbidités ou la mortalité néonatales (88, 90, 91).

Proposition de recommandation :

C

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

► **Indications de transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré basées sur des seuils transfusionnels : Stratégies « Libérale » vs « Restrictive »**

Définitions des stratégies de transfusions libérale et restrictive

Le bénéfice de la transfusion dans le contexte de l'urgence réanimatoire pose finalement peu de questions. Le problème se pose plus chez les nouveau-nés prématurés <1 500 g (voire surtout <1 000g) stabilisés présentant une anémie de constitution progressive liée aux spoliations sanguines répétées et à la diminution de la production d'érythropoïétine.

Deux phases sont observables :

- Au cours des 15 premiers jours de vie où les prélèvements sanguins sont les plus nombreux et la fonction cardio-respiratoire plus précaire nécessitant le recours à des supports ventilatoires ;
- Les semaines suivantes, où l'anémie « physiologique » s'installe, liée au défaut de régénération des globules rouges endogènes. Deux études randomisées contrôlées ont formulé chacune des propositions de seuils transfusionnels selon une stratégie libérale (haut seuil transfusionnel) en accord avec les pratiques transfusionnelles des dernières années et une stratégie restrictive (bas seuil transfusionnel) à évaluer dont l'objectif est la diminution des besoins transfusionnels, voire de l'exposition à différents donneurs. Ces stratégies sont toutes modulées selon la présence d'un support ventilatoire de l'enfant, et, pour l'essai « Premature Infant in Need of Transfusion » (PINT), l'âge post-natal est également pris en compte.

Tableau 37. Proposition de seuils transfusionnels selon les stratégies libérale ou restrictive appliquées dans le PINT trial (92)

Age (jours de vie)	Types d'échantillons sanguins	Support ventilatoire		Pas de support ventilatoire	
		Libérale	Restrictive	Libérale	Restrictive
1-7	Capillaire	≤ 135	≤ 115	≤ 120	≤ 110
	Artériel/veineux	≤ 122	≤ 104	≤ 109	≤ 90
8-14	Capillaire	≤ 120	≤ 100	≤ 100	≤ 85
	Artériel/veineux	≤ 109	≤ 90	≤ 90	≤ 77
≥ 15	Capillaire	≤ 100	≤ 85	≤ 85	≤ 75
	Artériel/veineux	≤ 90	≤ 77	≤ 77	≤ 68

Tableau 38. Proposition de seuils transfusionnels selon les stratégies libérale ou restrictive appliquées dans l'Iowa Trial (93)

	Ventilation mécanique (phase 1)		CPAP et/ou oxygénodépendance (phase 2)		Pas de support ventilatoire ni d'oxygénodépendance (phase 3)	
	Libérale	Restrictive	Libérale	Restrictive	Libérale	Restrictive
Hématocrite (%)	< 46	< 34	< 38	< 28	< 30	< 22
[Hb] g/L	156	116	129	95	102	75

Comparaison de la stratégie libérale et restrictive

Tableau 39. Essais contrôlés randomisés comparant les stratégies transfusionnelles « restrictive » et « libérale » chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Bell <i>et al.</i> , 2005 (93) Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé, monocentrique Iowa trial 12/1992- 06/1997	Evaluation et innocuité de la stratégie transfusionnelle restrictive	Nouveau-nés prématurés avec un poids de naissance (PN) entre 500 et 1 300 g. Stratification en 3 groupes sur le PN <u>Exclusion :</u>	Transfusion CGR selon seuils transfusionnels de la stratégie libérale (C) (n=51) vs stratégie restrictive (I) (n=49)	- Nombre de CGR reçus/enfant - Nombre de donneurs - Survie à la sortie - PCA - Anomalies cérébrales (HIV de tous grades, LPV)	- Réduction significative du nombre de transfusions/enfant dans le groupe restrictif ($4,8 \pm 4,1$ vs $2,7 \pm 2,4$, $p=0,006$) - Pas de différence sur le nombre de donneurs/enfant (L: $2,5 \pm 2,5$ vs R: $1,8 \pm 1,8$, $p=0,079$) - Pas de différence sur la survie ou les morbidités néonatales (PCA, BPD,

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			- Anémie hémolytique - Cardiopathie congénitale (dont PCA) - Nécessité d'une chirurgie néonatale - Malformations congénitales - Espérance de vie courte - ≤2 transfusions avant l'inclusion - Refus parental		- BPD - Durée de la ventilation mécanique et de l'oxygénodépendance - Nombre d'apnées et fréquence - Gain de poids - Durée d'hospitalisation - Pour la 1^{ère} transfusion administrée > 6 semaines de vie, mesures pré- et post-transfusion : [Hb], Ht, satO₂, débit cardiaque, acide lactique, érythropoïétine plasmatique, ferritine, réticulocytes	oxygénodépendance) ou la durée d'hospitalisation - Plus d'enfants avec anomalies cérébrales sévères (HIV4 et/ou LPV) dans le groupe restrictif (6 vs 0, p=0,012) - Les enfants du groupe restrictif présentent plus d'apnées : en fréquence (0,84/j vs 0,43/j, p=0,004), requérant des stimulations tactiles (0,42 vs 0,23, p=0,002) - Seuls les enfants du groupe restrictif ont une réduction significative du nombre d'apnées après transfusion (1,40±0,25 vs 0,63±0,09, p=0,003) - A 6 semaines de vie dans le groupe restrictif : 1) [Hb] significativement inférieure (8,3±1,1 vs 11±1,9, p<0,0001) 2) Ht significativement inférieure 26±5 vs 32±6, p<0,0001) 3) Contenu artériel en O₂ plus bas (11±1 vs 14±3, p<0,0001) 4) Erythropoïétine plasmatique significativement plus élevée (18±8 vs 14±4,

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						p=0,037) 5) Pas de différence sur le débit cardiaque, l'acide lactique et la ferritine sérique <u>Commentaires :</u> Transfusion de 15 ml/kg avec réduction de volume (Ht 80 à 85%) administré sur 5 heures. Préparation pédiatrique. Pas d'érythropoïétine.
Kirpalani <i>et al.</i> , 2006 (92) Canada Niveau de preuve=1	Essai prospectif randomisé contrôlé, multicentrique (10 centres du Canada, Etats-Unis et Australie), PINT Trial 01/2000-02/2003	Evaluer l'effet d'un protocole transfusionnel restrictif sur la mortalité et un score composite de morbidités néonatales sévères	Nouveau-nés de poids de naissance < 1 000 g, nés <31 SA, inclus avant 48 heures de vie Stratification sur le centre et le PN Exclusion : -Espérance de vie faible -Anémie congénitale ou hémolytique -Cardiopathie cyanogène -Transfusion dans les 6 premières heures de vie	Transfusion CGR selon seuils transfusionnels de la stratégie libérale (C) (n=228) vs stratégie restrictive (I) (n=223)	Primaire : - Score composite comprenant la mortalité avant la sortie couplée à la survie associée à des morbidités néonatales sévères (rétinopathie>3, BPD avec O₂ dépendance à 36 SA, lésion cérébrale (LPV), échodensités persistantes, ventriculomégalie) Secondaires : - [Hb], nombre de transfusions de CGR/enfant, nombre de donneurs/enfant - Croissance pondérale	- [Hb] significativement plus bas dans le groupe restrictif à la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} semaine de vie (p< 0,0001), mais pas à la sortie d'hospitalisation - Réduction significative du nombre de transfusions/enfant si décision sur [Hb] dans le groupe restrictif (4,1±3,3 vs 5,3±4,4, p=0,0044) - % d'enfants transfusés significativement plus bas dans le groupe restrictif (89% vs 95%, p=0,037) - Réduction significative du nombre de donneurs de CGR dans le groupe restrictif (2,1±2 vs 2,6±2,7, p=0,035) - Pas de différence entre les groupes sur le score composite (OR=1,3, IC95%=[0,83-2,02], p=0,25) ou sur les critères

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			-Traitement anticipé par EPO -Refus parental		- Ferritine - Survenue entérocolite, besoins de stéroïdes post-nataux, sepsis prouvé, apnée nécessitant un traitement par méthylxanthines ou doxapram - Durées d'oxygénodépendance, de ventilation, d'hospitalisation	individualisés - Pas de différence entre les groupes sur les critères secondaires <u>Commentaires :</u> - Transfusion de 15 ml/kg - CGR lavés.

Tableau 40. Méta-analyses évaluant les stratégies transfusionnelles « restrictive » et « libérale » chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Whyte et Kirpalani, 2011 (94) Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature - Méta-analyse (Cochrane)	1) Déterminer si l'utilisation de bas vs hauts seuils transfusionnels interagit avec la mortalité ou le mauvais développement psycho-moteur chez les prématurés de très petit poids de naissance	A : Essais randomisés ou quasi-randomisés P : Nouveaux-nés de poids de naissance < 1 500 g ou nés < 32 SA hospitalisés en unité de soins intensifs	Transfusion selon des stratégies libérale (C) (hauts seuils transfusionnels) vs restrictive (I) (bas seuils transfusionnels), soit à des taux fixes d'Hb ou variant selon l'âge post-natal ou d'autres conditions	Primaires : - Mortalité - Score composite de mortalité et de morbidités sévères (ROP>3, HIV III-IV, LPV, BDP) à la sortie d'hospitalisation - Score composite de mortalité et de développement neuro-sensoriel (CP, retard développement,	5 études retenues Primaire : 1) Diminution significative du nombre de transfusions/enfant avec stratégie restrictive (Différence moyenne=-1,12, IC95%[-1,75,-0,49],p=0,00046) 2) Réduction du nombre de donneurs de CGR/enfant (Différence moyenne=-0,54 IC95%[-0,93,-0,15], p=0,0061)

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
		2) Déterminer si la décision de transfusion sur des signes cliniques ou autres mesures d'anémie vs un protocole fixé sur des seuils d'hémoglobine interagit avec la mortalité ou le mauvais développement psycho-moteur chez les prématurés de très petit poids de naissance	néonataux à moins d'une semaine de vie	affectant la décision de transfuser	surdité, cécité) jusqu'à 18 mois de vie Secondaires : - Sévères morbidités néonatales individuellement - Morbidités néonatales modérées (ROP<2, HIV I-II, BDP) - [Hb] et Ht à la sortie d'hospitalisation - Nombre de transfusions/enfant - Nombre de donneurs allogéniques/enfant - Coût/efficacité - Acquisition post-natale d'une infection virale (VIH, CMV) - Gain de poids - Incidence des apnées du prématuré - Persistance du canal artériel - Incidence de l'entérocologie ulcéro-nécrosante	3) Pas de différence sur la mortalité néonatale (RR=1,23, IC95%=[0,86-1,56]) 4) Pas de différence sur le score combiné mortalité et morbidités néonatales sévères (RR=1,07, IC95%=[0,96-1,2]). 5) Pas de différence sur le score combiné de mortalité et d'anomalies neurologiques sévères (HIV IV, LPV, ventriculomégalie) (RR=1,12, IC95%=[0,81-1,55]) Secondaire : 1) Pas de différence sur la rétinopathie (RR=0,98, IC95%=[0,84-1,14]) quel que soit son grade 2) Pas de différence sur les anomalies cérébrales sévères (RR=1,07, IC95%=[0,5-2,27]) 3) Pas de différence sur l'oxygénodépendance à 28 jours (RR=0,99, IC95%=[0,92-1,06]) et 36 SA (RR=1,03 IC95%=[0,87-1,21]) 4) Pas de différence sur la survenue des apnées (RR=1,01, IC95%=[0,95-1,08]) 5) Pas d'effet sur le gain de poids

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						6) Pas de différence sur la durée d'hospitalisation 7) Pas de différence sur ECUN (RR=1,62, IC95%=[0,83- 3,13]) ni PCA.
Venkatesh <i>et al.</i> , 2012 (95) Royaume-Uni Niveau de preuve=2	Revue systématique de la littérature	Evaluer l'efficacité et l'innocuité des transfusions chez le nouveau-né	A : Essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés P : Nouveaux-nés à terme ou prématurés ou de moins de 28 jours de vie à l'inclusion	1) Transfusions de CGR (I) vs pas de transfusion de CGR (C) 2) Comparaison des différents seuils transfusionnels 3) Comparaison des différentes doses et protocoles d'administration des CGR 4) Comparaison des différents types de CGR transfusés	Primaires : - Mortalité - Neuro-développement à 2 ans - Morbidité respiratoire (maladie respiratoire chronique) Secondaires : - Durée de ventilation - Durée d'O₂ - Délai d'hospitalisation - Co-morbidités : rétinopathie ≥3, ECUN, LPV - Besoin total en transfusion - Changements hémoglobine et hématoците	1) Transfusion vs pas de transfusion : - 3 essais monocentriques avec de faibles échantillons (n=97) - Augmentation du nombre de transfusions - Pas de différence sur la durée d'hospitalisation - Augmentation significative du [Hb] à la sortie d'hospitalisation 2) Comparaison des différents seuils transfusionnels (6 essais, n=679) - Mortalité variable de 8 à 19%. Pas de différence entre les différents seuils (RR=1,22, IC95%=[0,84-1,75]). - Maladie respiratoire chronique (RR=0,99, IC95%=[0,84-1,15]) - Pas de différence pour IVH et LPV

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						- Pas d'évidence claire en faveur de la stratégie libérale plutôt que restrictive 3) Comparaison des différentes doses et protocoles d'administration des CGR (4 essais, n=136) Essais de faible puissance pour lesquels il est impossible d'évaluer un retentissement clinique 4) Comparaison des différents types de CGR transfusés (14 essais, n=427). Essais de faible puissance monocentriques n'apportant pas d'information pertinente pour le devenir des enfants.

Devenir neuro-développemental selon stratégies transfusionnelles « libérale » vs « restrictive »

Tableau 41. Etudes comparant le devenir neuro-développemental des nouveau-nés bénéficiant de la stratégie transfusionnelle « restrictive » vs « libérale »

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
McCoy <i>et al.</i> , 2011 (96) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude prospective observationnelle (suivi de cohorte)	Suivi neuro-développemental entre 8 et 15 ans des enfants inclus dans l'Iowa Trial comparant 2 stratégies transfusionnelles libérale vs restrictive	Nouveau-nés inclus dans l'Iowa Trial. Exclusion : - Surdité significative - Epilepsie - Tumeur cérébrale - Traumatisme cérébral sévère	Inclus dans le bras stratégie transfusionnelle libérale (n=33) vs restrictive (n=23) � la période néonatale	Bilan neuro-psychologique : - Fonction cognitive (WISC-IV) - Mémoire - Fluence verbale associative - Coordination motrice fine - Coordination visuo-spatiale (intégration, raisonnement) - Lecture	- Age médian d'évaluation identique dans les 2 groupes (12,42 ans) - Caractéristiques néonatales identiques dans les 2 groupes - Groupe libéral a des scores plus faibles que restrictif à l'évaluation cognitive et neuropsychologique, atteignant le seuil de significativité seulement pour la lecture (p=0,002), la fluence verbale associative (p=0,003) et la mémoire visuelle (p=0,015) <u>Conclusion :</u> La stratégie transfusionnelle libérale pouvait avoir un impact négatif sur le développement neuro-cognitif du prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						<u>Commentaires :</u> 1) Analyse élaborée <i>a posteriori</i> 2) Perdus de vue : 44/100. Perte de puissance. Pas de différence avec les participants sur les caractéristiques néonatales sauf [Hb] moyenne plus basse chez perdus de vue 3) Pas de différence sur l'incidence PVL et HIV4 sur les enfants testés 4) Déséquilibre de genre entre les groupes testés (L:12 M 21 F ; R :19M, 4F)
Nopoulos et al., 2011 (97) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude prospective observationnelle (suivi de cohorte)	Evaluation du développement cérébral à l'IRM selon stratégies transfusionnelles néonatales (libérale vs restrictive)	Nouveau-nés inclus dans l'Iowa Trial et enfants contrôles nés à terme après accord parental bénéficiant d'une IRM cérébrale. Exclusion : - Contre-indication au champ magnétique	3 groupes : 1) Enfants inclus à la période néonatale dans le bras « libéral » (n=26) 2) Enfants inclus à la période néonatale dans le bras « restrictif » (n=18) 3) Enfants d'âge correspondant nés à terme (n=40)	1) Volumétrie Cérébrale - Globale - Régionale - Liquide céphalo-rachidien 2) Sexe	- Le volume cérébral était plus petit dans le groupe libéral vs restrictif sans atteindre le seuil de significativité (p=0,06) - Le volume cérébral était significativement plus petit dans le groupe libéral par rapport aux nouveau-nés à terme (p<0,001) - Le putamen était significativement plus petit dans le groupe restrictif vs control (p=0,03). Idem pour libéral sans atteinte du

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			- Trop handicapé pour l'IRM - ATCD de traumatisme crânien sévère			seuil de significativité - Les filles avec le plus haut taux d'Ht à la période néonatale démontraient une diminution significative du volume de leur substance blanche à 12 ans (p=0,04) <u>Commentaires :</u> Etude de faible puissance, non équilibrée sur les sexes/groupe (2 F/18 dans groupe restrictif) Résultats à la limite de la significativité
Whyte <i>et al.</i> , 2009 (98) Canada Niveau de preuve=2	Etude observationnelle prospective. Suivi de cohorte 11/2003-11/2005	Evaluer l'effet de la stratégie transfusionnelle employée chez le prématuré de très petit poids de naissance sur le devenir à 18-21 mois d'âge corrigé	Enfants inclus dans le PINT trial	Anciens prématurés soumis à une stratégie transfusionnelle « libérale » (n=213) ou « restrictive » (n=208) à la période néonatale	<u>Primaire :</u> Evaluation composite de mortalité et d'atteintes du neuro-développement (diagnostiquées sur au moins une anomalie des fonctions suivantes : cognitif, moteur, comportement, vision et audition) à 18-21 mois d'âge corrigé	- Suivi effectué chez 421 enfants du PNIT trial (soit 93% de suivi) - Devenir composite de mortalité ou d'atteinte du neurodéveloppement présent chez 45,2% (94/208) des enfants du groupe « restrictif » et 38,5% (82/213) de ceux du groupe « libéral » (p=0,09, OR=1,45, IC95%=[0,94-2,21]) - Pas de différence sur les critères secondaires

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					<u>Secondaires :</u> - Items du score pris individuellement - Croissance - [Hb], - Ferritine	entre les 2 groupes - Analyse post-hoc sur score MDI : 1) Score MDI moyen R :85,2±18,6 L :88,7±18,7 (p=0,03) 2)% d'enfants avec score MDI<-1 DS R :44,9%(70/156) L :33,9%(56/165) OR=1,81, IC95%=[1,12-2,93], p=0,016) <u>Conclusion :</u> Faible bénéfice de la stratégie « libérale » vs « restrictive » sur le développement cognitif (analyse secondaire) <u>Commentaire :</u> Evaluation cognitive par échelle de Bayley II (MDI)

Coût de ces stratégies transfusionnelles

Tableau 42. Evaluation des coûts associés aux différentes stratégies transfusionnelles chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Karnholz <i>et al.</i> , 2012 (99) Etats-Unis Niveau de preuve 3	Etude prospective	Evaluation économique des stratégies transfusionnelles « libérale » et « restrictive » chez le prématuré de très petit poids de naissance (PINT trial)	Enfants participant au PINT trial	Mesure des coûts d'hospitalisation, de soins à domicile et de suivi	Primaire : Ratio coût /efficacité sur le devenir à 18-21 mois d'âge corrigé Secondaire : Ratio coût /efficacité de l'hospitalisation initiale	- Coût plus élevé des transfusions dans le groupe « libéral » ($p=0,03$) - Pas de différence sur le coût total entre les 2 groupes ($p=0,96$), ni sur le coût de l'hospitalisation initiale ($p=0,7$), ni sur les coûts après l'hospitalisation ($p=0,22$) - Tendance non significative à un coût plus élevé de réhospitalisation dans le groupe « restrictif » ($p=0,09$) - Ratio coût/efficacité en faveur de la stratégie « libérale » - En considérant un seuil de MDI <70 et > 85, le ratio coût/efficacité est en faveur du groupe « libéral » - La stratégie libérale permettait d'économiser 6 879 dollars canadiens pour tout enfant supplémentaire sans anomalies sévères neuro-sensorielles (MDI<70) et 4 457 dollars canadiens pour MDI <85

Synthèse et proposition de recommandation :

Les indications et les critères de jugement de l'efficacité clinique d'une transfusion ne sont pas formellement établis chez les nouveau-nés prématurés (95). Les indications sont habituellement définies en référence à des seuils d'hémoglobine ou d'hématocrite, et stratifiées en fonction de l'âge gestationnel, de l'âge post-natal, de la nécessité d'un support ventilatoire, du contexte clinique, de la présence de symptômes cliniques et du caractère régénératif de l'anémie.

La notion de seuil transfusionnel correspond à la valeur du taux d'hémoglobine en dessous duquel il est recommandé de ne pas descendre. Cependant, elle a ses limites, car d'autres facteurs doivent être pris en compte :

- La tolérance clinique de l'anémie ;
- La cinétique de l'installation de l'anémie.

D'autre part, la pertinence de ces seuils transfusionnels a été remise en cause avec la comparaison de 2 stratégies à haut (« libérale ») et bas (« restrictive ») seuils (Tableaux 36 et 37) (92, 93).

Les essais comparatifs ont montré une diminution du nombre de transfusions par enfant (Différence moy. -1,12 IC95% [-1,75,-0,49], $p=0,00046$), ainsi qu'une réduction de l'exposition à différents donneurs (Différence moy. -0,54 IC95% [-0,93,-0,15], $p=0,0061$) dans le groupe restrictif (94).

Concernant leurs parcours néonataux, alors que les études observationnelles rétrospectives étaient également en faveur de la stratégie restrictive sur la survenue des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et sur la réduction de la mortalité néonatale (cf. 3.1.3.1), les morbidités néonatales sévères et la mortalité (RR 1,07 [0,96-1,2]) étaient identiques dans les 2 groupes de la méta-analyse (94). A noter que les anomalies cérébrales sévères (leucomalacie périventriculaire kystique et HIV) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe restrictif ($n=6$ dans le groupe restrictif vs $n=0$ dans le groupe libéral, $p=0,012$) de l'essai de faible puissance Iowa (93). Concernant les entérocolites ulcéro-nécrosantes, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes, avec un risque relatif en défaveur de la stratégie restrictive (RR1,62 [0,83- 3,13]) (94).

Méthodologiquement, il est important de signaler que les résultats de l'étude PINT, compte tenu de l'importance de sa population, influençaient fortement la méta-analyse.

En parallèle, les études sur le développement neurologique à moyen ou long terme montraient des résultats contradictoires. Le suivi de la population la plus large (cohorte PINT) mettait en évidence un bénéfice de la stratégie libérale à la limite de la significativité sur le développement neuro-cognitif et la mortalité à 18-21 mois (OR 1,45 [0,94-2,21], $p=0,09$), avec une analyse post-hoc montrant de meilleures performance motrices (échelle Bayley II) tout juste significatives chez les enfants du groupe « libéral » (score MDI moyen dans le groupe restrictif = $85,2\pm 18,6$ vs groupe libéral= $88,7\pm 18,7$ ($p=0,03$)) (98). A l'inverse, le suivi des enfants de l'essai Iowa âgés de 8 à 15 ans lors de l'évaluation était en défaveur du groupe libéral. En effet, les enfants du groupe libéral avaient des scores plus faibles que ceux du groupe restrictif à l'évaluation cognitive et neuro-psychologique, atteignant le seuil de significativité seulement pour la lecture ($p=0,002$), la fluence verbale associative ($p=0,003$) et la mémoire visuelle ($p=0,015$). Cependant, cette étude souffrait de nombreux biais, avec notamment 44% de perdus de vue et un déséquilibre de genre entre les différents groupes (96). L'étude en IRM du volume cérébral de ces enfants a montré que le volume cérébral était plus petit dans le groupe libéral que restrictif sans atteindre le seuil de significativité ($p=0,06$) avec les mêmes biais que dans l'étude précédente (97).

Ainsi, actuellement, il n'y a pas d'évidence franche de la supériorité d'une stratégie l'une par rapport à l'autre concernant les morbidités néonatales, le devenir neuro-cognitif et la mortalité. Le

seul résultat indiscutable est la réduction significative des besoins transfusionnels à la période néonatale apportés par la stratégie restrictive.

Un élément supplémentaire de réflexion a été apporté par l'étude de faible puissance sur l'oxygénation cérébrale évaluée par la NIRS montrant un bénéfice de la transfusion lorsque l'hémoglobine pré-transfusionnelle était inférieure à 9,7 g/dl chez des enfants avec un âge médian de 17 jours de vie et 30,1 SA (83). D'autre part, les ECUN, associées aux transfusions, semblent survenir favorablement pour un taux d'hématocrite pré-transfusionnel < 30% chez des enfants prématurissimes ventilés au moment de l'ECUN et âgés en moyenne de 3 à 4 semaines de vie (cf. 3.1.3.1.2). Cependant, ces données possèdent un faible niveau de preuve et ne représentent pas des éléments déterminants.

L'origine du prélèvement permettant la mesure de l'hémoglobine est déterminante. En effet, le sang capillaire et artériel donne des valeurs supérieures de 2 g/dl ou inférieures de 0,5 g/dl par rapport au sang veineux, respectivement.

Proposition de recommandation :

Les indications transfusionnelles ne reposent pas que sur la seule notion de seuil. Cependant, les seuils transfusionnels suivants, obtenus à partir d'un prélèvement veineux ou artériel, sont généralement recommandés chez les nouveau-nés :

- 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 G/l chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée.

B

2.2 Modalités des transfusions chez le nouveau-né

2.2.1 Recommandations internationales

Tableau 43. Recommandations internationales concernant les modalités de transfusions chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
O'Riordan <i>et al.</i> , 2007, (2) Irlande	Transfusion of blood components to infants under four months	- Tout nouveau-né de moins de 1 kg ou tout nouveau-né requérant des transfusions répétées doit être assigné à une préparation pédiatrique aussitôt que la décision de transfusion est prise (level 1b grade A), - 10 à 20 ml/kg sur 2 à 4 heures, - Le remplacement en routine des prélèvements veineux sanguins n'est pas recommandé.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	- Pour les transfusions standards : il est recommandé d'administrer 15 ml/kg à la vitesse de 5 ml/kg/heure. Le recours aux préparations pédiatriques devra être préféré, - Pour les transfusions massives (> 80 ml/kg/24 h) ou avec une vitesse de perfusion > 5 ml/kg/h : les CGR devront avoir < 5 jours.
British Society for Haematology, 2009 (6) Royaume-Uni	Guidelines on the administration of blood components	- A administrer à la dose de 10 à 20 ml/kg ou volume à transfuser (ml)= augmentation désirée de l'hémoglobine (g/dL) x poids(kg) x 3, - Au débit de 5 ml/kg/h.

2.2.2 Volume de CGR à transfuser chez le nouveau-né

Tableau 44. Etudes évaluant l'efficacité et l'innocuité du volume des transfusions standards chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Paul <i>et al.</i> , 2002 (100), Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai randomisé prospectif 06/98-02/99	Evaluer l'efficacité et la tolérance de transfusion de 10 vs 20 ml/kg chez le prématuré	Nouveau-nés de poids de naissance entre 500 et 1 500 g âgés de plus de 7 jours entrant dans les indications de transfusion Exclusion : - Anomalies congénitales multiples - < 7 jours de vie - Persistance du canal artériel - Anémie hémolytique	Randomisation pour volume transfusé de 10 (n=16) vs 20 ml/kg (n=14). Randomisation pour chaque transfusion pour un même enfant	- FC, FR, TA, T°C pendant les 4 heures avant et après transfusion - Fonction pulmonaire (compliance et résistance) 1 heure avant et après la fin de la transfusion - NFS-plaquettes avant et 8 heures après la fin de la transfusion - Ionogramme et fonction rénale avant et dans les 24 heures suivant la transfusion - Diurèse dans les 8 heures précédant et suivant la transfusion	1) L'[Hb] et l'Ht significativement supérieurs dans le groupe 20 ml/kg vs 10 ml/kg (p=0,001, p=0,002) après la transfusion (identique avant transfusion) 2) Pas de différence sur la fonction pulmonaire entre les 2 groupes 3) Pas de différence sur les mesures de signes vitaux et sur le ionogramme sanguin et la fonction rénale <u>Conclusion :</u> La transfusion de 20 ml/kg permettait une meilleure élévation de l'[Hb] et de l'Ht avec une tolérance identique à un volume transfusé de 10 ml/kg <u>Commentaires :</u> - CGR O neg CMV-, irradié, AS-3. Durée de stockage max. 42 jours

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						- Furosémide 1 mg/kg après chaque transfusion
Wong <i>et al.</i> , 2005 (101) Canada Niveau de preuve=4	Etude prospective randomisée 02/2000-08/2001	Evaluer l'efficacité et l'innocuité du volume transfusionnel de 20 ml/kg vs 15 ml/kg chez le nouveau-né prématuré <1 500 g	Nouveau-nés de poids de naissance < 1 500 g Exclusion : - [Ht] > 30% - Choc hémorragique aigu - Anomalies congénitales sévères - Transfusion de CGR préalable à la randomisation	Volume de CGR transfusé 20 ml/kg (volume large) (I) (n=10) vs 15 ml/kg (volume standard) (C) (n=10)	- Nombre de transfusions de CGR /enfant - [Hb] post-transfusionnelle - Evaluation de la surcharge volémique : usage de diurétiques, pression artérielle post-transfusionnelle et paramètres ventilatoires	- 34 (C) vs 28 (I) transfusions/ groupe - Transfusions par enfant identiques dans les 2 groupes [1-7]. Nombre de transfusions/enfant identique (3,4±2,1 (I) vs 2,8±2,1 (C), p=0,58) - Durée de transfusion identique (2,6 heures vs 2,4 heures) - Usage de diurétiques post-transfusionnels identiques (82% vs 86%) - Hb post-transfusionnelle significativement supérieure dans le groupe large volume (148 vs 132, p<0,01) - Diurèse post-transfusionnelle, paramètres ventilatoires identiques dans les 2 groupes - Pression artérielle moyenne post-transfusionnelle significativement inférieure dans groupe (I) (p=0,02) <u>Conclusion :</u> - Pas d'effet délétère d'un volume transfusionnel de 20 vs 15 ml/kg.

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						- Pas d'impact sur la réduction du nombre de transfusions/enfant. <u>Commentaires :</u> <u>Protocole transfusionnel :</u> 1) Anémie symptomatique (apnée nécessitant une intervention) 2) Hb < 100 g/l chez enfant ventilé et oxygénodépendant Indication transfusionnelle, durée de transfusion, emploi de diurétiques à la discrétion du prescripteur
Marin <i>et al.</i> , 2013 (102) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude cas-témoin 11/2010-12/2011	Mesurer la variation de l'oxygénation mésoentérique au cours et dans les 48 heures suivant la transfusion de CGR chez le prématuré de poids de naissance < 1 500 g et relation avec la survenue de l'ECUN	Nouveau-nés nés <37 SA et recevant une transfusion de CGR Non-inclusion : -Anomalies congénitales -HIV≥3 -PCA hémodynamiquement significatif -Antécédent d'ECUN	Enfants présentant une ECUN dans les 48 heures post-transfusion (TR-NEC) (n=4) (I) vs pas d'ECUN post-transfusionnelle (non-NEC) (n=4) (C)	- Mesure de l'oxygénation tissulaire mésoentérique (NIRS) pendant et dans les 48 heures suivant la transfusion de CGR - Volume transfusé, durée de la transfusion - Arrêt de la nutrition entérale - Nombre de transfusions de CGR reçues par l'enfant	- Terme de naissance moyen et poids de naissance moyen inférieur dans le groupe TR-NEC (26,5±2,1 vs 28,6±1,07. 897±173 vs 1 102,5±102,6) - Volume transfusé supérieur chez enfants TR-NEC vs non-NEC (27,75±8,77 ml/kg vs 15,25±0,5 ml/kg) - rSO₂ de base plus élevée dans le groupe TR-NEC (41,5±19,4 vs 32,9±15,6) - Augmentation constante de la rSO₂ au milieu et en post-transfusion dans le groupe contrôle - Grande variabilité des

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						mesures de rSO₂ dans le groupe TR-NEC vs groupe contrôle. Chute puis augmentation au début ECUN <u>Commentaires :</u> - CGR CPAD-1, O-, leucoréduit, irradiés - Etude de très faible puissance

Synthèse et proposition de recommandations :

Il n'y a pas d'étude récente s'intéressant au volume à transfuser chez le nouveau-né à terme.

Il existe des formules permettant d'évaluer le volume à transfuser pour atteindre une valeur d'hématocrite ou d'hémoglobine cible post-transfusionnelle en dehors des situations hémorragiques urgentes et des transfusions massives. Le volume obtenu à partir de ces formules est, en général, aux alentours de 20 ml/kg.

Il s'agit des formules suivantes :

- $k \times \text{poids (kg)} \times (\text{Ht désiré} - \text{Ht actuelle}) / \text{Ht du CGR}$ où le facteur k correspond au volume sanguin total, soit 90 chez le nouveau-né prématuré, 80 chez le nouveau à terme et âgé de moins de 3 mois, puis 70 chez l'enfant ;
- $\text{Poids (kg)} \times ([\text{Hb}] \text{ désirée en g/dl} - [\text{Hb}] \text{ mesurée chez l'enfant en g/dl}) \times 3$.

De nouvelles formules ont été récemment proposées dans la littérature, élaborées à partir de populations d'enfants hospitalisés en unités de réanimation pédiatrique (allant de nouveau-nés proches du terme à des patients âgés de 18 ans) :

- $\text{Poids (kg)} \times ([\text{Hb}] \text{ désirée en g/dl} - [\text{Hb}] \text{ mesurée chez l'enfant en g/dl}) \times 3 / (\text{Ht en valeur absolue du CGR})$ assurant une augmentation de 2 g/dl de la valeur d'hémoglobine pour la transfusion de 10 ml/kg d'un CGR ayant un hématocrite de 0,6 (103) ;
- $\text{Poids (kg)} \times ([\text{Hb}] \text{ désirée en g/dl} - [\text{Hb}] \text{ mesurée chez l'enfant en g/dl}) \times 4,8$ ou $\text{Poids (kg)} \times (\text{Ht désiré en \%} - \text{Ht mesuré chez l'enfant en \%}) \times 1,6$ (104)

Ainsi ces formules peuvent être suivies chez le nouveau-né à terme et le nourrisson avec un volume maximum < 25 ml/kg dans le cadre des transfusions de faible volume de CGR.

Concernant le nouveau-né prématuré, quelques études de faible puissance ont étudié un volume de 10 ou 15 vs 20 ml/kg pour les transfusions standards montrant une bonne tolérance du volume de 20 ml/kg, avec une réduction du nombre de transfusions de CGR au cours du parcours néonatal (100, 101). Cependant, une étude récente a montré sur un échantillon de faible taille un rôle possible du volume transfusé dans la survenue des ECUN associées à la transfusion de CGR avec un volume moyen de $27,75 \pm 8,77$ ml/kg dans le groupe ECUN associée à la transfusion de CGR et de $15,25 \pm 0,5$ ml/kg chez les enfants transfusés ne présentant pas d'ECUN (102). Ainsi chez le nouveau-né prématuré de terme de naissance <32 SA ou de poids de naissance < 1 500 g, un volume de transfusion de 15 ml/kg semble préférable lors de la période néonatale.

Pour les transfusions de faible volume, en dehors du contexte de l'urgence, quel que soit le terme de naissance de l'enfant, le débit de transfusion doit être de 5 ml/kg/h.

Proposition de recommandations :

AE	En l'absence de saignement actif, le débit de transfusion recommandé est de 5 ml/kg/h, quel que soit le terme de naissance de l'enfant. Compte tenu des seuils proposés avec les objectifs transfusionnels, un volume de transfusion de 20 ml/kg est le plus souvent adapté chez le nouveau-né d'âge postmenstruel supérieur à 32 semaines d'aménorrhée ou pesant plus de 1 500 grammes le jour de la transfusion. Chez l'enfant de moins de 32 semaines d'âge postmenstruel ou ayant un poids inférieur ou égal à 1 500 grammes le jour de la transfusion, un volume de transfusion de 15 ml/kg est préférable pour des raisons de tolérance.
-----------	---

2.2.3 Autres mesures associées à la transfusion de CGR (arrêt alimentation entérale, diurétiques)

► **Suspension de l'alimentation entérale au cours de la transfusion de CGR**

Tableau 45. Evaluation de l'impact de la suspension de l'alimentation entérale au cours de la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
El-Dib <i>et al.</i> , 2011 (77) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Phase 1: Etude cas-témoins mesurant la liaison transfusion de CGR et ECUN 10/2000-12/2006 Phase 2 : Etude historique comparant 2 périodes de 18 mois sans et avec suspension de l'alimentation en cours de transfusion de CGR	Mesure de l'impact de la suspension de l'alimentation entérale en per-transfusionnel sur l'incidence de l'ECUN dans les 48 heures suivant la transfusion de CGR	Nouveau-nés < 32 SA et avec PN < 2 500 g	Phase 1 : Cas = Enfants présentant une ECUN (n=25). Témoins ajustés sur terme et poids de naissance et sexe ne présentant pas d'ECUN (n=25). Comparaison ECUN associée à transfusion de CGR (n=11) vs pas (n=14) Phase 2 : Etude historique (périodes de 18 mois) poursuite alimentation entérale au cours transfusion (n=171) vs pas (n=155)	Comparaison enfants présentant ECUN (cas, n=25) vs pas d'ECUN (témoins, n=25) : - Moins de corticothérapie anté-natale (40% vs 72%, p=0,045) - Plus d'enfants en MEF (28% vs 0%) et moins d'enfants en nutrition entérale complète (52% vs 84%, p=0,027) - Plus d'enfants sous ventilation mécanique (76% vs 40%, p=0,021) et oxygénodépendants (5,5 jours vs 0 jour, p=0,002) - Pas de différence sur le nombre de transfusions et sur l'âge des CGR transfusés. Comparaison enfants présentant ECUN dans les 48-72 heures suivant transfusion de CGR (n=14) vs ECUN sans relation temporelle avec transfusion de CGR (n=11) : - Pas de différence sur terme et poids de naissance - Pas de différence sur le volume d'alimentation entérale - Jours de vie au début ECUN : 21 (8-37) vs 38 (11-56), p=0,1 - Nombre de transfusions de CGR avant ECUN : 4 (4-9) vs 7 (4-10), p=0,52 - Age des CGR transfusés : 8,6±4,6 vs 10,9±4, p=0,25 Etude historique sur la suspension de l'alimentation entérale au cours de la transfusion de CGR : - Réduction significative du pourcentage d'ECUN de 5,3% à 1,3% (p=0,047)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires
					- Pas de différence sur autres paramètres notamment mortalité néonatale
Christensen <i>et al.</i> , 2010 (105) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude observationnelle	Caractéristiques des ECUN survenant dans les 48 heures post-transfusion vs ECUN sans relation temporelle avec transfusion de CGR	Nouveaux-nés prématurés souffrant d'une ECUN	Enfants souffrant d'une ECUN liée à une transfusion de CGR (n=40) vs ECUN sans lien temporel avec transfusion (n=72)	ECUN survenant en post-transfusion vs pas : - Terme de naissance plus bas (27 SA, IC90%=[26-28] vs 30 SA, IC90%=[29-31], p<0,001) avec un PN plus bas (981 g, IC90%=[835-1 128] g vs 1 371 g, IC90%=[1 245-1 496]; p < 0,001) - Jours de vie au début de l'ECUN : 23 jours, IC90%=[20-27] vs 16 jours, IC90%=[13-19]; p < 0,001 - Volume d'alimentation entérale plus élevé dans les 24 heures avant et pendant transfusion (p=0,04) - Alimentation composée plus de lait de vache (p=0,004)
Krimmel <i>et al.</i> , 2009 (106) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude prospective randomisée	Variations du débit sanguin mésentérique après transfusion de CGR selon la poursuite de l'alimentation entérale ou non	Nouveaux-nés prématurés de 25 à 32 SA alimentés à au moins 60 ml/kg/j par voie entérale (n=32)	Enfants dont l'alimentation entérale est suspendue en cours de transfusion vs poursuite de l'alimentation entérale en cours de transfusion	- Terme moyen 27,3 SA± 2,3 - Hb moyenne avant transfusion de CGR : 9,3 g/dl±1,3 - Jours de vie moyens au moment de la transfusion : 31,2 jours (3-71) et âge gestationnel moyen : 31,8 SA ±2,9 - Augmentation du pic systolique (p=0,04) et de la moyenne (p=0,006) du débit mésentérique par l'alimentation chez l'enfant anémique > 1 250 g, mais pas dans le reste de la cohorte et pas en post-transfusion

Tableau 46. Revue systématique de la littérature évaluant l'intérêt de la suspension de l'alimentation entérale au cours de la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Keir et Wilkinson, 2013 (107)	Revue systématique de la littérature	Déterminer si l'alimentation	Etudes rétrospectives de	Suspension de l'alimentation	5 études de niveau de preuve=4

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Niveau de preuve=4		entérale en cours de transfusion favorise la survenue d'entérocrites ulcéro-nécrosantes.	cohorte ou cas-témoins	entérale en cours de transfusion chez le nouveau-né prématuré vs poursuite de l'alimentation entérale	- Il existait des pistes indiquant que la poursuite de l'alimentation en cours de transfusion pourrait favoriser la survenue d'une ECUN dans les 48 heures - Il semblerait raisonnable de suspendre l'alimentation au cours des transfusions dans l'attente de preuves plus solides

► Emploi des diurétiques

Tableau 47. Essai randomisé contrôlé évaluant l'intérêt du furosémide en pré-transfusionnel chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Balegar et Kluckow, 2011 (108) Australie Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé en aveugle 06/2007-12/2008	Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose de furosémide préalablement à la transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré stabilisé.	Nouveau-nés nés < 37 SA, stables, âgés de plus de 7 jours de vie nécessitant une transfusion de CGR Exclusion : - Malformations congénitales - Cardiopathies congénitales - Etat de choc non	Stratification sur le terme lors de la transfusion de CGR (+/- 32 SA) Furosémide 1 mg/kg préalablement à la transfusion de CGR (n=21) (I) vs placebo (n=19) (C)	<u>Objectif primaire :</u> Variations de la FiO₂ en péri-transfusionnel (24 heures pré-transfusion vs 6 heures post-transfusion) <u>Objectifs secondaires :</u> - Mesures horaires : FC, FR, pression moy. des voies aériennes si support ventilatoire (24 heures pré-	<u>Objectif primaire :</u> Dans le groupe Furosémide : Baisse progressive FiO₂ en cours et en post-transfusion pendant 2 heures puis réascension progressive pour retour à l'état pré-transfusionnel en 24 à 36 heures Dans le groupe contrôle : - Augmentation progressive de la FiO₂ en per- et post-transfusionnel jusqu'à 7% au-dessus de la FiO₂ pré-transfusionnelle. Augmentation de la moyenne de la FiO₂ de

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			stabilisé, sepsis en cours, insuffisance cardiaque congestive - Transfusion de CGR ou administration de furosémide dans les 3 jours précédant l'inclusion.		transfusion vs 6 heures post-transfusion) - Poids - Mesure de la PA - Hb veineuse et [Ht] - Iono sanguin et urinaire - Echographie cardiaque - Analyse en pré-transfusion (période de 6 heures) en per-transfusion (période de 4 heures) et en post-transfusion (période de 6 heures)	27% à 29% en post-transfusionnel. - Effet significatif chez enfant > 32 SA à 18 et 24 heures post-transfusionnel (Furosémide vs Placebo : - 2,8%±7,1 vs 4,6%±8,1, p<0,05 ; -0,6% ±2,8 vs. 9,1% ±11.4, p<0,05) <u>Objectifs secondaires :</u> Effet sur le poids et la natrémie : Poids : Furosémide vs Placebo : - 0,5%±2,9 vs +4%±3,1 (p<0,01) Natremie : Furosémide vs Placebo : -0,8%± 1,9 (soit perte de 1,1 mmol/l sur la base de 138 mmol/l) vs +0,7%±1,3 (p=0,01) <u>Conclusion :</u> - Effet modeste du furosémide préalable à la transfusion de CGR. Effet plus marqué chez les > 32 SA. A proposer selon les cas. <u>Commentaires :</u> Protocole transfusionnel : <10 g/dl si présence d'un support ventilatoire < 8 g/dl si enfants stabilisés

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						Volume transfusé 20 ml/kg

Synthèse et proposition de recommandations

Les pratiques concernant la suspension de l'alimentation entérale en péri- et per-transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré sont variables à travers le monde. Des études de faible puissance rétrospectives de cohorte ou cas-témoins s'intéressant à l'association des transfusions de CGR à la survenue d'une ECUN se sont intéressées à ce paramètre. Les résultats divergent entre les études (69, 71). Cependant, l'association entre la poursuite de l'alimentation au cours de la transfusion de CGR et la survenue d'une ECUN a été retrouvée par certains auteurs (74, 77, 105). Ainsi, le principe de précaution est plutôt en faveur de la suspension de l'alimentation en péri- et per-transfusion chez le nouveau-né prématuré (107).

L'emploi d'un diurétique de l'anse, le furosémide, en pré- ou post-transfusion de CGR chez le nouveau-né prématuré est une pratique possible qui n'a pas été évaluée par des essais à grande échelle. Cependant, un essai contrôlé randomisé de faible puissance a permis de démontrer un faible bénéfice du furosémide à la dose de 1 mg/kg en pré-transfusionnel sur les besoins en O₂ essentiellement chez les enfants de plus de 32 SA de terme corrigé (108). Ainsi, le furosémide pourrait être bénéfique pour améliorer la tolérance de la transfusion pour les prématurés de plus de 32 SA de terme corrigé souffrant de bronchodysplasie pulmonaire. Cependant, la toxicité potentielle du furosémide sur l'appareil auditif et rénal en doses cumulées est un élément à prendre en compte.

Proposition de recommandations :

C

Par mesure de précaution, la suspension de l'alimentation entérale pendant la transfusion est recommandée chez le nouveau-né prématuré de moins de 32 semaines d'âge postmenstruel et ayant un poids inférieur ou égal à 1 500 grammes le jour de la transfusion.

B

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

3 Quelles sont les indications et les modalités d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né ?

Tableau 48. Validité des recommandations internationales se prononçant sur les indications et modalités de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre - Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
American Academy of Pediatrics 2004, (109) Etats-Unis	Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation	oui	Recommandations pour gestion de l'ictère d'origine hémolytique	oui	oui	R: oui V: oui
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010 (110) Royaume-Uni	Neonatal jaundice. Clinical guideline	oui	Ictère néonatal	oui	Oui	R : oui V : oui
Société Canadienne de Pédiatrie, 2007 (111) Canada	Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus)	oui	Gestion de l'hyperbilirubinémie néonatale du dépistage, diagnostic, traitement et suivi	oui	Oui	R : non V : non

3.1 Indications de l'exsanguino-transfusion

3.1.1 Indication quasi-exclusive: L'hyperbilirubinémie néonatale. Principaux contextes nosologiques de survenue

L'indication de l'exsanguino-transfusion à la période néonatale est l'hyperbilirubinémie dans environ 90% des cas (112). En effet, les risques d'encéphalopathie sévère irréversible ou de surdité associée à celle-ci nécessitent une prise en charge rapide en cas d'hyperbilirubinémie non contrôlée ou symptomatique par une méthode d'épuration de la bilirubine qu'est l'exsanguino-transfusion. Les autres intérêts de l'exsanguino-transfusion sont la correction de l'anémie dans le cadre des hémolyses et l'élimination des anticorps en cas d'allo-immunité.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'une hyperbilirubinémie à la période néonatale sont les hémolyses constitutionnelles comme le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et acquises comme l'allo-immunisation materno-fœtale Rhésus et ABO, les défauts de conjugaison de la bilirubine (maladies de Gilbert et de Crigler-Najjar), la prématurité, les hématomes importants à la naissance tels que le céphalhématome, le sepsis, l'allaitement maternel, la perte de poids excessive les premiers jours de vie et la sortie précoce de maternité avant 48 heures de vie. Une étude cas-témoins a analysé les facteurs de risque d'échec de la photothérapie intensive à prévenir une augmentation de la bilirubinémie totale au-delà de 25 mg/dl (soit 427 $\mu\text{mol/l}$) dans une population de nouveau-nés de plus de 34 semaines d'aménorrhée, ce qui survenait dans 15% des cas. Les facteurs de risque associés à l'échec de la photothérapie étaient l'âge gestationnel, l'épuisement clinique de l'enfant, l'allaitement maternel exclusif, les antécédents familiaux et l'augmentation rapide de la bilirubine totale sérique (de plus de 6 mg/dl/jour, soit 103 $\mu\text{mol/l}$) (113).

Toutes les hyperbilirubinémies ne requièrent pas un traitement par exsanguino-transfusion. Les études épidémiologiques montrent une indication d'exsanguino-transfusion dans environ 35-40% des cas pour une incompatibilité materno-fœtale dans le système Rhésus, dans 25-30% des cas pour une incompatibilité dans le système ABO, dans 20-30% d'étiologie non retrouvée, et dans 10% des cas les autres causes (Déficit en G6PD ou en Pyruvate Kinase ou allo-immunisation dans un autre système) aux Etats-Unis (112, 114). Ces chiffres peuvent varier selon la population concernée, notamment à cause de la prévalence variable du déficit en G6PD selon les ethnies (115).

3.1.2 Indications de recours à l'exsanguino-transfusion en cas d'hyperbilirubinémie néonatale

Les modalités de surveillance du nouveau-né à la recherche d'une hyperbilirubinémie ainsi que les indications et les modalités de mise sous photothérapie ne seront pas abordées ici. Des recommandations de bonnes pratiques sont actuellement en cours d'élaboration par la Société Française de Néonatalogie.

Devant une hyperbilirubinémie, il faut envisager l'exsanguino-transfusion selon le contexte clinique (allo-immunisation ABO ou Rhésus, antécédents familiaux d'exsanguino-transfusion, déficit en G6PD connu dans la famille), la valeur de la bilirubine totale et sa cinétique d'évolution sous photothérapie intensive optimale ou la constatation de signes cliniques neurologiques symptomatiques de la toxicité de la bilirubine libre.

Les signes cliniques en rapport avec l'hyperbilirubinémie doivent être recherchés systématiquement chez tous les nouveau-nés ayant un ictère à bilirubine libre. La sévérité des signes cliniques peut-être évalué par le score BIND (Tableau 49).

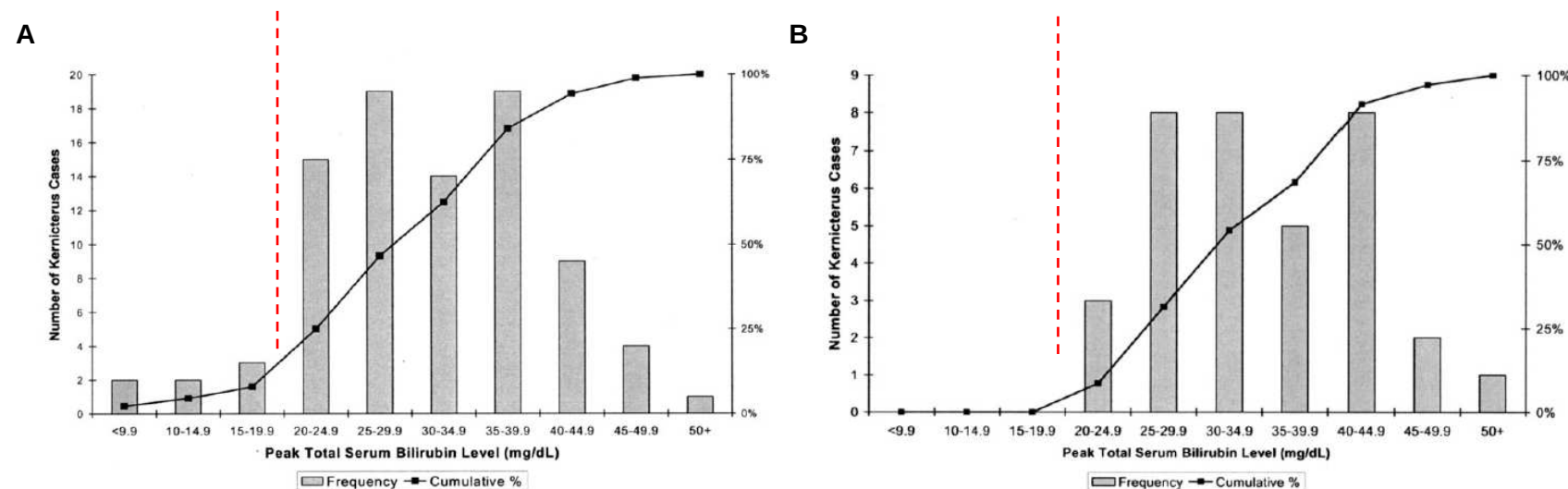
Tableau 49. Score clinique BIND permettant d'évaluer la sévérité de l'encéphalopathie associée à l'hyperbilirubinémie

BIND score clinique au diagnostic (sévérité) et progression de l'encéphalopathie aigue hyperbilirubinémique (EHA) chez les enfants avec bili tot >95^{ème} percentile pour âge post natal (h)		
Signes neurologiques à l'examen	BIND score	stade d'encéphalopathie aigue hyperbilirubinémique
niveau de conscience/éveil		
Normal	0	aucun
endormi mais "réveillable", mange et réclame moins	1	léger
Léthargie, succion faible et/ou irritable, excitable avec succion forte	2	modéré ou intermédiaire
semi-coma, apnée, ne s'alimente pas, convulsion, coma	3	avancé
tonus musculaire		
normal	0	aucun
hypotonie persistante légère à modérée	1	léger
hypotonie légère à modérée avec hyperextension du cou ou du tronc à la stimulation	2	modéré ou intermédiaire
Retrocollis persistant et opisthotonos-pédalage ou secousses musculaires des mains et des pieds	3	avancé
Cri et pleurs		
normal	0	aucun
tonalité très aigue quand éveillé	1	léger
Cri perçant avec difficulté à être consolé	2	modéré ou intermédiaire
Inconsolable ou pas de pleurs ou cri faible	3	avancé
total		
BIND score		
BIND : dysfonctionnement neurologique induit par la bilirubine pronostic et score total Score:7-9 : EHA avancée: urgence d'une intervention adaptée pour réduire la bili tot et limiter les séquelles et potentiellement corriger l'atteinte aigue Score 4-6 : EHA modérée ou intermédiaire : urgence d'une intervention adaptée pour réduire la bili tot car réversibilité presque certaine de l'atteinte neurologique Score 1-3 : EHA légère ou discrète. Les PEA pathologiques à ce stade sont des éléments en faveur d'une EHA modérée ou intermédiaire. Un suivi des PEA permet d'évaluer la réversibilité de la toxicité neurologique		

La constatation de signes cliniques d'ictère nucléaire aigu à la période néonatale en contexte d'hyperbilirubinémie s'associe à un mauvais pronostic neurologique ultérieur. Le devenir d'une série de 123 nouveau-nés nés après 33 semaines d'aménorrhée présentant un ictère nucléaire a été analysé. Le diagnostic étiologique était obtenu dans 71% des cas (88/123), dont 22% d'incompatibilité ABO, 37% d'incompatibilité Rhésus, 15% de déficit en G6PD, 15% de sepsis et 11% de facteurs associés. Seize enfants/123 (13%) sont décédés à la période néonatale. Soixante-cinq enfants (soit 61% des survivants) présentaient des séquelles neurologiques au long cours, 8 (soit 7% des survivants) présentaient un examen neurologique normal et 34 (soit 32% des survivants) n'avaient pas eu de suivi neurologique rapporté (116).

Un autre élément décisionnel quantitatif prédictif d'ictère nucléaire et permettant de poser l'indication d'exsanguino-transfusion est la valeur de la bilirubine totale en mg/dl ou en $\mu\text{mol/l}$ selon les pays. Bien que la plupart des cas surviennent au-delà d'une valeur de 20 mg/dl (soit 342 $\mu\text{mol/l}$), les valeurs seuils n'ont pas été établies sur des évidences, mais par consensus à partir de cas cliniques (Figure 2) rendant les pratiques à travers le monde hétérogènes (109, 110, 115, 117). D'autre part, l'association entre la valeur de la bilirubine totale mesurée et le mauvais pronostic neurologique à long terme n'est pas établie (116). En outre, les complications neurologiques aiguës semblent susceptibles d'apparaître pour une valeur de bilirubine totale plus basse lorsque l'étiologie de l'hyperbilirubinémie est connue plutôt que lorsque celle-ci est idiopathique (Figure 2).

Figure 2 : Valeurs de bilirubine totale sérique et survenue de signes cliniques d'ictère nucléaire chez les enfants ayant une hyperbilirubinémie (mg/dl) d'étiologie connue (A) ou idiopathique (B). Ligne hachurée rouge= valeur de 20 mg/dl (342 $\mu\text{mol/l}$) (116)



► Valeurs seuils de la bilirubine totale indiquant l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né à terme

Tableau 50. Recommandations internationales concernant les indications de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	Indications : 1) maladie hémolytique (soustraction des anticorps immuns, épuration de la bilirubine, correction de l'anémie). Son objectif est d'éviter l'ictère nucléaire, 2) d'autres indications ont été proposées : coagulations intra-vasculaires disséminées et certaines erreurs innées du métabolisme. Seuil d'exsanguino-transfusion : progressivement croissant avec l'âge post-natal jusqu'au 3^{ème} jour. Il est abaissé chez le nouveau-né prématuré ou de faible poids de naissance et lors de situations d'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (encéphalopathie anoxo-ischémique, acidose métabolique). Les seuils proposés sont : 1) 340 à 430 µmol/L de bilirubine totale chez le nouveau-né à terme ayant une immunisation rhésus à partir du 3^{ème} jour, 2) Jusqu'à 540 µmol/L dans les ictères observés chez le nouveau-né à terme sain, en l'absence d'immunisation rhésus.
American Academy of Pediatrics, 2004 (109) Etats-Unis	Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation	Si la bilirubine sérique Totale est supérieure aux seuils établis d'exsanguino-transfusion (cf. figure 1) ou ≥ à 25 mg/dL (428 µmol/L), il s'agit d'une urgence médicale et l'enfant doit être transféré en urgence dans un service de soins intensifs pour photothérapie intensive.
Société Canadienne de Pédiatrie, 2007 (111) Canada	Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus)	Si la photothérapie ne permet pas de contrôler les concentrations croissantes de bilirubine, l'exsanguinotransfusion est indiquée pour abaisser les concentrations de BST. Chez les nouveau-nés à terme et sans facteurs de risque, l'exsanguinotransfusion doit être envisagée lorsque la concentration de BST se situe entre 375 µmol/L et 425 µmol/L (malgré une photothérapie intensive adéquate). Il peut falloir plusieurs heures pour préparer le sang à l'exsanguinotransfusion. Pendant cette période, il faut utiliser la photothérapie intensive, les liquides d'appoint et les IVIG (en cas d'iso-immunisation).

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		Recommandations - Les nourrissons dont la concentration de BST se situe au-dessus des seuils indiqués par la figure 1 devraient être immédiatement placés sous photothérapie intensive et être orientés vers des examens plus approfondis et une préparation à l'exsanguinotransfusion (catégorie de recommandation B), - Un nourrisson démontrant des signes cliniques d'encéphalopathie bilirubinémique aiguë devrait immédiatement subir une exsanguinotransfusion (catégorie de recommandation D).
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010(110) Royaume-Uni	Neonatal jaundice. Clinical guideline	Seuils de bilirubinémie totale selon terme de naissance et âge post-natal indiquant la réalisation d'une exsanguino-transfusion, à moins que la bilirubine chute sous le seuil le temps de la préparation des produits : - Nouveau-né né ≥ 38 SA : naissance : $> 100 \mu\text{mol/L}$, 6 heures de vie $>150 \mu\text{mol/L}$, 12 heures $> 200 \mu\text{mol/L}$, 18 heures > 250, 24 heures > 300, 30 heures > 350, 36 heures > 400, ≥ 42 heures > 450, - Pour les nouveau-nés prématurés : élaboration de courbes selon terme de naissance.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	- La photothérapie intensive et si nécessaire l'exsanguinotransfusion devraient être envisagées chez les nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie liée à une hémolyse, dans l'objectif d'éviter les séquelles neurologiques, - Si la bilirubinémie augmente rapidement ($> 20 \mu\text{mol/L/heure}$) malgré la photothérapie adaptée, l'exsanguino-transfusion est indiquée.

Tableau 51. Etude évaluant les modifications de recours à l'exsanguino-transfusion et les besoins transfusionnels après l'application des recommandations américaines de 2004

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
Rath <i>et al.</i> , 2010 (118) Pays-Bas Niveau de preuve=4	Etude observationnelle historique 01/2000-11/2005 vs 12/2005-11/2008	Evaluer l'effet d'un changement d'indication d'EST plus restrictif (réduction de 50% des indications d'EST)((109) sur le recours aux	Nouveau-nés ≥ 35 SA avec maladie hémolytique liée à une allo-immunisation Rhésus D, C, c, E	<u>Primaire</u> : Nombre de transfusions standards entre le groupe 1 (01/2000-11/2005) (n=156) vs	- Pas de différence sur le recours à la TIU entre les 2 groupes (63% vs 56%, $p=0,56$) - Réduction significative du recours à l'EST entre les 2 périodes (66% vs 26%, $p<0,01$) - Réduction significative du nombre

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
		transfusions standards de CGR à la période néonatale		groupe 2 (12/2005-11/2008) (n=27) <u>Secondaires</u> : - [Hb] à la première transfusion intra-utérine (TIU) - Nombre de TIU - Terme et poids de naissance - [Hb], Ht, réticulocytes à la naissance - Bilirubine à la naissance - Durée de photothérapie - Recours à l'EST et nombre d'EST/enfant - Recours aux transfusions, nombre de transfusions/enfant pendant 3 mois	d'EST/enfant entre les 2 périodes (1 (0-5) vs 0 (0-2), $p<0,01$) - Pas de différence sur le pourcentage d'enfant recevant une transfusion standard entre les 2 périodes (68% vs 81%, $p=0,25$) - Augmentation significative du nombre de transfusions/enfant entre les 2 périodes (1 (0-5) vs 2 (0-6), $p=0,01$) - Corrélation négative entre le nombre d'EST et de transfusions standards chez les enfants avec ATCD de TIU ($n=114$, $r=-0,34$, $p<0,01$) <u>Commentaires</u> : Critères d'EST avant 12/2005 : 1) Bilirubine à la naissance $>3,5$ mg/dl ou supérieur aux seuils après sous photothérapie optimale (ascension $>0,5$ mg/dl de la bilirubine) 2) En l'absence de TIU, [Hb] à la naissance $< 12,9$g/dl Critères d'EST après 12/2005 : 1) Au-delà des seuils sur graphique (recommandations AAP 2004) 2) Ascension $>0,5$ mg/dl de la bilirubine malgré photothérapie optimale 3) Signes cliniques d'encéphalopathie hyperbilirubinémique <u>Protocole EST</u> : double volume (160 ml/kg,

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Méthode / mesures	Résultats et signification Commentaires
					leucodéplété, irradié) Indications transfusions standards : 1) <8 g/dl 2) <9,6 g/dl avec présence de signes cliniques d'anémie Protocole transfusions : 15 ml/kg

Synthèse et proposition de recommandation :

L'exsanguino-transfusion est à envisager dans plusieurs contextes :

- L'étiologie de l'hyperbilirubinémie est connue, notamment s'il s'agit d'une allo-immunisation dans le système Rhésus ou Kell. Dans ce contexte, la sévérité précoce de l'hyperbilirubinémie associée à un pronostic neuro-sensoriel défavorable doit alerter le praticien de la possibilité d'une exsanguino-transfusion dans des délais courts ;
- La valeur de bilirubine totale sérique est proche des seuils établis (moins de 50 $\mu\text{mol/l}$) (Figure 3 et Tableau 51) ;
- L'élévation de la bilirubine totale se poursuit malgré un traitement par photothérapie intensive optimal (augmentation supérieure à 8,5 $\mu\text{mol/l/h}$) ;
- La présence de signes cliniques évocateurs d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë est observée.

Plusieurs propositions de diagramme ou de valeurs seuils de bilirubine totale indiquant la réalisation de l'exsanguino-transfusion ont été formulées, le plus souvent basées sur des cas cliniques collectés au cours des années 1960-70 où les techniques de photothérapie étaient inférieures à celles d'aujourd'hui. Cependant, ces dix dernières années, de nouvelles recommandations, notamment américaines en 2004 (concernant les nouveau-nés nés après 35 SA) (Figure 3) et britanniques en 2010 (Tableau 51), ont été publiées (109, 110). L'impact des recommandations américaines sur les pratiques a abouti à une réduction significative du nombre d'exsanguinotransfusions (66% vs 26%, $p<0,01$), en dépit d'une augmentation du nombre de transfusions de CGR de faible volume par enfant (118). Les indications de mise sous photothérapie, à partir de la valeur de bilirubine totale en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/dl, suivant les recommandations de l'AAP 2004, sont accessibles au moyen d'un logiciel interactif d'accès gratuit appelé BiliTool® (bilistool.org). Ce logiciel n'inclut pas les indications d'exsanguino-transfusion.

Figure 3. Seuils de bilirubinémie totale pour lesquels l'exsanguino-transfusion doit être envisagée chez le nouveau-né à terme ou proche du terme (>35 semaines d'aménorrhée), selon l'âge post-natal (à partir de 18 heures de vie), le terme de naissance et les facteurs de risque associés à l'ictère grave selon les recommandations américaines de 2004 (109). Le faible risque correspond aux enfants nés après 38 SA et sans facteurs de risque, le risque moyen aux enfants nés entre 35 et 37 SA ou aux nouveau-nés à terme avec des facteurs de risque, et le haut risque aux enfants nés entre 35 et 37 SA avec facteurs de risque. Les facteurs de risque sont une anémie hémolytique alloimmune, un déficit en G6PD, contexte d'asphyxie périnatale ou d'infection, la présence d'un sepsis, d'une instabilité hémodynamique, d'une léthargie ou d'une acidose.

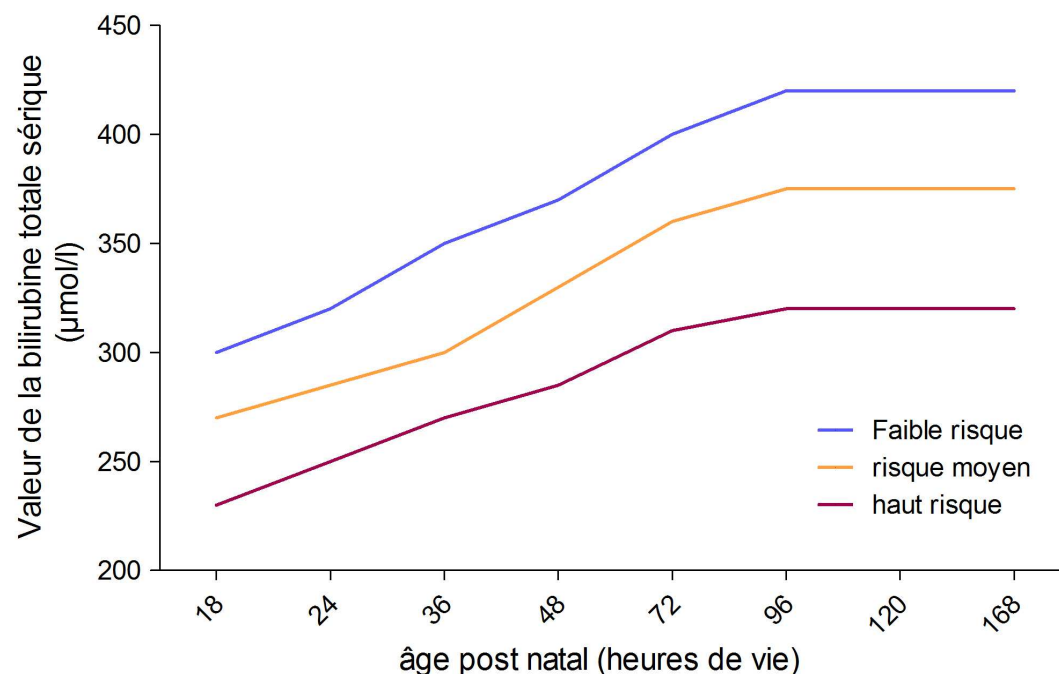


Tableau 52. Valeurs seuils de bilirubine totale sérique posant l'indication de photothérapie et d'exsanguino-transfusion selon les recommandations britanniques chez l'enfant né à partir de 38 semaines d'aménorrhée (110)

Age (h)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	≥ 96
Photothérapie	>100	>125	>150	>175	>200	>212	>225	>237	>250	>262	>275	>287	>300	>312	>325	>337	>350
Exsanguino-transfusion	>100	>150	>200	>250	>300	>350	>400	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450	>450

Proposition de recommandation :

C	Il est recommandé d'envisager l'exsanguino-transfusion lorsque : • l'étiologie de l'hyperbilirubinémie est une allo-immunisation notamment dans le système RH ou KEL. Dans ce contexte, la sévérité précoce de l'hyperbilirubinémie associée à un pronostic neurosensoriel défavorable doit faire envisager la possibilité d'une exsanguino-transfusion dans des délais rapides après la naissance. • la valeur de bilirubine totale sérique est à moins de 50 µmol/l des seuils établis ; • une augmentation supérieure à 8,5 µmol/l/h de la bilirubine totale perdure malgré un traitement optimal par photothérapie intensive ; • la présence de signes cliniques évocateurs d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë est observée.
AE	Chez le nouveau-né avec un terme de plus de 35 semaines d'aménorrhée, il est recommandé d'utiliser les valeurs seuils de bilirubine totale sérique établies par les recommandations de l'AAP de 2004 (site Internet : www.bilitool.org) et britanniques de 2010 (site Internet : www.nice.org.uk) pour poser l'indication de l'exsanguino-transfusion.

► **Valeurs seuils de la bilirubine totale indiquant l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né prématuré de moins de 35 semaines d'aménorrhée**

La prématurité est un facteur de risque d'hyperbilirubinémie sévère, compte tenu du faible poids des enfants, de leur production moindre d'albumine et d'une glucuronoconjugaison immature. De plus, le nouveau-né prématuré est à très haut risque de développer une encéphalopathie hyperbilirubinémique pour des valeurs sériques de bilirubine totale plus faibles par rapport au nouveau-né à terme compte tenu de la vulnérabilité particulière du cerveau à cette période de développement.

Les études épidémiologiques ont mis en évidence inconstamment une association entre la valeur de la bilirubine totale et le mauvais pronostic neurologique, probablement en raison de pratiques de photothérapie différentes et de comorbidités inhérentes à l'âge gestationnel (119, 120). Cependant, une valeur de bilirubinémie totale supérieure à 15 mg/dl ou 256 µmol/l chez le nouveau-né de moins de 1 000 grammes à la naissance est associée au décès ou à un pronostic neurologique sombre (119).

Plusieurs propositions de valeurs seuils de bilirubinémie totale ont été proposées au cours des 30 dernières années, toutes basées sur le consensus, en l'absence d'étude de qualité méthodologique suffisante (Tableau 53 et 54) (117, 121). Les recommandations britanniques (NICE) proposent des graphiques de valeurs seuils de bilirubine totale indiquant la mise sous photothérapie ou la pratique de l'exsanguino-transfusion, en tenant compte du terme mais pas du poids de naissance (110).

Tableau 53. Propositions d'indication de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né prématuré selon son poids et/ou son terme de naissance (117). SA = semaines d'aménorrhée, g = grammes, valeurs de bilirubine exprimées en µmol/L

Poids de naissance et/ou terme de naissance	NICHD 1985	Ahlfors 1994	Maisels in Avery <i>et al.</i> 1999	Ives in Ren- nie and Robertson 1999	Cashore 2000	NICHHD Trial 2002
Ajustement des facteurs de risque	Soustraire 40 µmol/L	Soustraire 40 µmol/L	Utiliser les valeurs basses	Soustraire 40 µmol/L	Utiliser les valeurs basses	Non spécifié
500- 749 g	220	220	220- 275	200	204- 255	220
750- 999 g (<28 SA)	220	220	220- 275	200	255	255
1000- 1249 g	220	220	220- 275	250	255- 306	Non spécifié

Poids de naissance et/ou terme de naissance	NICHHD 1985	Ahlfors 1994	Maisels in Avery <i>et al.</i> 1999	Ives in Ren- nie and Robertson 1999	Cashore 2000	NICHHD Trial 2002
(28- 31 SA)						
1250- 1499 g (32- 34 SA)	255	255	220- 275	300	289- 340	Non spécifié
1500- 1999 g (35- 36 SA)	289	290	275- 300	350	Non spécifié	Non spécifié

Tableau 54. Proposition de valeurs seuils de la bilirubine totale sérique (en $\mu\text{mol/L}$) indiquant l'introduction de la photothérapie ou la réalisation de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né né avant 35 semaines d'aménorrhée (niveau de preuve 4) (121)

Age gestationnel (semaines d'aménorrhée+ jours)	Valeurs seuils de la bilirubinémie totale en $\mu\text{mol/l}$ indiquant la mise sous photothérapie	Valeurs seuils de la bilirubinémie totale en $\mu\text{mol/l}$ indiquant la réalisation d'une exsanguino-transfusion
<28+0	85,5-102,6	188,1-239,4
28+0-29+6	102,6-136,8	205,2-239,4
30+0-31+6	136,8-171	222,3-273,6
32+0-33+6	171-205,2	256,5-307,8
34+0-34+6	205,2-239,4	290,7-324,9

Proposition de recommandations :

AE

Il est recommandé d'envisager l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né prématuré pour des valeurs de bilirubinémie totale plus basses que chez le nouveau-né à terme et ce d'autant que la prématurité est sévère, l'âge postnatal est faible et qu'il existe des morbidités associées.

Il est recommandé d'utiliser les valeurs seuils de bilirubine totale sérique proposées par les recommandations britanniques de 2010 pour poser l'indication de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né prématuré né avant 35 semaines d'aménorrhée (site Internet : www.nice.org.uk, mot clé : neonatal jaundice).

3.2 Modalités de l'exsanguino-transfusion

3.2.1 Modalités de l'exsanguino-transfusion

Tableau 55. Méta-analyse comparant l'efficacité de l'exsanguino-transfusion en simple vs double volume chez le nouveau-né

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Thayyil et Milligan, 2006, (122) Royaume-Uni Niveau de preuve=2	Revue systématique de la littérature (Cochrane)	Comparaison de l'efficacité de l'exsanguino-transfusion simple vs double volume sur la survie sans handicap et sur la réduction du taux de bilirubine chez le nouveau-né avec ictère sévère	A : essais randomisés ou quasi-randomisés (n=1) P : nouveau-nés à terme ou prématurés requérant une exsanguino-transfusion pour un ictère ou hyperbilirubinémie (n=20)	Exsanguino-transfusion (EST) simple volume (80-90 ml/kg) (I) vs double volume (160-180 ml/kg) (C)	<u>Primaires</u> : - Séquelles neurologiques liées à l'ictère nucléaire à 2 ans - Mortalité à 28 jours - Malaise grave en cours d'EST - Modification du taux de bilirubine après EST <u>Secondaires</u> : - Nombre total d'EST - [Hb] et Ht à 3-6 semaines après EST - Thrombopénie ou coagulopathie liée à l'EST - Infection liée à l'EST	- Pas de différence sur la mortalité à 3 mois - Pas de différence sur les malaises graves - Pas de différence sur le taux de bilirubine après EST (I : 130 $\mu\text{mol/L} \pm 24$ vs C : 143 $\mu\text{mol/L} \pm 47$) - Pas de différence sur la durée de photothérapie - 1 seule EST pour tous les participants - Pas de modification de l'[Hb] ou de l'Ht à 10 jours et 3 mois - Pas de différence sur les plaquettes

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					- Thrombose porte et hypertension portale liée à l'EST - Entérocologie ulcéro-nécrosante à 72 heures de l'EST	<u>Conclusion</u> : - Pas d'argument suffisant pour changer les pratiques du double au simple volume d'échange <u>Commentaire</u> : Critères de jugement non rapportés (devenir neurologique à 2 ans, infection, thrombose porte, entérocologie)

Tableau 56. Essais randomisés contrôlés évaluant l'intérêt de l'albumine préalablement à l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Shanian et Moslehi, 2010 (123) Iran Niveau de preuve=3	Essai randomisé contrôlé 02/2006-07/2006 Monocentrique	Intérêt d'une injection d'albumine 20% avant l'exsanguino-transfusion sur la valeur de bilirubine post-échange, la	Nouveau-né de plus de 37 SA et de plus de 2 500 g présentant une valeur de bilirubine totale > 25 mg/dl et un examen neurologique	Administration d'albumine 20% IV sur 1 heure avant l'EST à la dose de 1 g/kg (n=25) vs EST d'emblée	<u>Primaire</u> : Bilirubinémie totale 6 et 12 heures après l'échange <u>Secondaires</u> : - Durée totale de	Réduction significative des valeurs de bilirubine totale sérique à 6 (14,4 vs 21,1 mg/dl, p<0,001) et 12 heures (8 vs 16,1 mg/dl, p<0,001) Réduction de la durée totale de photothérapie (8,6 vs 25 h, p<0,001) Pas d'effets secondaires observés

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
		durée de la photothérapie et la nécessité d'une 2 ^{nde} exsanguino-transfusion	normal Exclusion : - Allo-immunisation Rh ou ABO - Déficit en G6PD - Bilirubine conjuguée >10% de la bilirubine totale	(n=25)	la photothérapie - Nécessité d'un second échange - -Complications	<u>Commentaires</u> : - Tous les patients sont sous photothérapie - Indication EST : Echec d'une diminution d'au moins 1 à 2 mg/dl de la bilirubine totale en 4 heures sous photothérapie EST double volume
Mitra et al., 2011 (124) Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé contrôlé monocentrique 07/2008-09/2009	Evaluer l'efficacité de l'administration d'albumine 5% avant l'EST sur le taux de bilirubine post-EST chez le prématuré proche du terme	Nouveau-nés entre 1 000 et 2 499 g avec indication d'EST Exclusion : - Naissance < 32 SA - Encéphalopathie anoxo-ischémique sévère - Déficit en G6PD - Bilirubine conjuguée > 20% de la totale - Anémie hémolytique	Albumine 5% (1 g/kg sur 2 heures IV) avant EST (n=21) (I) vs placebo (n=21) (C)	<u>Primaires</u> : - Taux de bilirubine 6 à 12 heures suivant EST - Durée de photothérapie <u>Secondaires</u> : - Besoin d'EST supplémentaire - Effets secondaires - Durée d'hospitalisation	- Réduction significative à 6 (10,55±1,53 mg/dL vs 15,26±1,78 mg/dL) et 12 heures (5,86±1,21 mg/dL vs 11.69±1,52 mg/dL) post-EST du taux de bilirubine libre (p<0,0001) - Réduction significative de la durée de photothérapie (23,8±3,2 h vs 40,3±7,2h, p<0,0001) - Réduction de la proportion d'enfants réquerant une EST supplémentaire (RR 0,14 [0,02-1,06], p=0,045) - Réduction de la durée d'hospitalisation (12,4±6,6 jours vs 10,1±5,8 jours, p=0,021) - Pas d'effets secondaires notés

Tableau 57. Essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de 2 échanges simple volume successifs en comparaison d'un seul échange double volume

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Abbas <i>et al.</i> , 2012 (125) Egypte Niveau de preuve=3	Essai prospectif randomisé contrôlé monocentrique 04/2000-05/2006	Evaluer l'effet sur le rebond de bilirubine post-EST et tolérance de 2 simples échanges plutôt qu'un unique double échange	Nouveau-nés nés à partir de 38 SA présentant une hémolyse aiguë et dans les indications d'EST	2 simples échanges effectué à 3 heures d'intervalle (n=52) (I) vs un unique double échange (n=52) (C)	- Bilirubinémie post-échange - [Hb] post-échange - Nécessité d'un nouvel échange - Complications	- Pas de différence entre les proportions d'incompatibilités Rh (59,6% vs 65,4%) ou ABO (40,4 vs 34,6%) entre les 2 groupes. - Caractéristiques néonatales identiques - Pas de différence sur [Hb] en pré et post-échange entre les 2 groupes - Pas de différence sur la bilirubinémie post-échange (13,5 vs 13,9) - Réduction significative du rebond de bilirubine post-échange (12,7 mg/dl vs 17,2 mg/dl, $p<0,001$) - Réduction de la nécessité d'autres échanges (13,5% vs 32,7%, $p<0,05$), mais surtout de répétitions multiples - Pas de différence sur les complications (ECUN, hémorragies pulmonaires) <u>Commentaires :</u> Indication EST : élévation de la bilirubine totale ≥ 20 mg/dl ou > 1mg/dl/h sur 4 heures malgré la photothérapie intensive

Tableau 58. Possibilité de réaliser une exsanguino-transfusion à partir de voies d'abord périphériques

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Chen <i>et al.</i> , 2008 (126) Taiwan Niveau de preuve=4	Etude comparative rétrospective monocentrique 01/1996-12/2006	Evaluer l'efficacité et l'innocuité d'une exsanguino-transfusion réalisée par voies d'abord périphériques	Nouveau-nés bénéficiant d'une exsanguino-transfusion	Exsanguino-transfusion réalisée au moyen d'un accès artériel et veineux périphérique (n=83 pour 99 procédures) (I) vs veine ombilicale (n=19 enfants pour 24 procédures) (C)	- Bilirubinémie totale en pré-, à moitié et en post-échange immédiat puis 8 heures après (rebond) - Ionogramme sanguin, calcémie, GDS avant, à moitié et juste à la fin de l'échange - Surveillance PA, FC, FR, Tc - Complications en pré- et jusqu'à 7 jours post-exsanguino-transfusion (thrombopénie, hypocalcémie, hypotension, problème avec cathéter ou voies d'abord, désaturations, ECUN, sepsis, omphalite)	- 102 enfants pour 123 procédures. 16 enfants ont reçu plus d'1 EST - Pas de différence sur les caractéristiques néonatales - EST réalisées plus tard ($6,1 \pm 4,6$ jours vs $4,2 \pm 2,7$ jours, $p=0,039$) et pour des valeurs de bilirubine plus élevées en pré-échange ($p=0,037$) par rapport au groupe C - Réduction identique de la bilirubine post-échange ($34,9 \pm 15,8$ mg/dl vs $39,8 \pm 14,3$ mg/dl, $p=0,2$) - Interruptions de procédures dans le groupe I sans nécessité d'autres échanges - Durées de procédure identiques - 8 décès (4 dans chaque groupe) non attribués à la procédure d'EST - Pas de complications sévères associées à l'EST - 9 effets secondaires pour EST par voie ombilicale et 34 par voie périphérique (ns) - Chez les enfants stables ($>1\ 500$ g, stable), moins d'effets secondaires avec voie d'abord périphérique ($p=0,24$) <u>Commentaire :</u> Exsanguino-transfusion double volume

Tableau 59. Recommandations internationales concernant les modalités d'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1), France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	- Sang total ou reconstitué à partir de CGR <5 jours et de plasma frais congelé - CGR : 1) de groupe sanguin compatible avec ceux du nouveau-né et de sa mère 2) phénotypés RH-Kell 3) irradiés (nécessaires chez le prématuré et recommandés chez le nouveau-né à terme) - La déplasmatisation des CGR pourrait représenter une alternative à l'utilisation de CGR <7jours (élimination de la solution de conservation) - Le recours à l'albumine humaine à la place du PFC pour la reconstitution du sang a été proposé. Il n'existe pas d'étude établissant sa tolérance et son efficacité en matière de pouvoir tampon et de coagulation sanguine - Le volume échangé est de 2 fois le volume sanguin total de l'enfant
Gibson <i>et al.</i> , 2004, (3) Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	- CGR déplasmatisés avec un hémocrite de 50 à 60 % devrait être adapté à l'EST pour l'hyperbilirubinémie et l'anémie sévère (niveau de preuve 4, grade C) - CGR pour l'EST devrait : 1) Etre de groupe O ou ABO compatible avec le plasma maternel et néonatal, RhD négative (ou identique à celui de l'enfant) 2) Etre négatif pour tous les antigènes dont la mère a les anticorps 3) Le cross-match avec agglutinines irrégulières compatible avec le plasma maternel 4) Etre ≤ 5jours 5) Etre collecté dans l'anticoagulant CPD 6) Etre CMV négatif 7) Etre irradié et transfusé dans les 24 heures suivant l'irradiation. L'irradiation est essentielle s'il y a un antécédent de transfusion intra-utérine et recommandée pour toutes les EST. L'irradiation pour l'EST en absence de transfusion intra-utérine n'est pas essentielle si elle entraîne un délai de traitement

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
		8) Avoir un hémocrite de 50 à 60% 9) Ne pas être transfusé directement à la sortie du stockage à 4°C. Si un dispositif de réchauffement est prévu, éviter le sur-chauffage. La plupart des services autorisent l'administration à température ambiante 10) Volume habituel est de 80 à 160 ml/kg pour un nouveau-né à terme et 100 à 200 ml/kg pour les prématurés (1 à 2 fois le volume sanguin)
American Academy of Pediatrics, 2004 (109) Etats-Unis	Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation	L'EST ne doit être réalisée que dans unité de soins intensifs avec du personnel entraîné et habitué avec toutes les possibilités de monitoring et de réanimation (Grade D)
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010 (110) Royaume-Uni	Neonatal jaundice. Clinical guideline	Pendant l'EST, ne pas : 1) Arrêter la multiple photothérapie continue 2) Faire un échange de simple volume 3) Utiliser un priming par albumine 4) Administrer systématiquement du calcium intra-veineux Après l'EST, il faut : 1) Maintenir la photothérapie continue 2) Mesurer le taux de bilirubine dans les 2 heures suivant la fin de l'EST et suivre les seuils pour les décisions thérapeutiques à suivre

3.2.2 Complications associées à l'exsanguino-transfusion

Tableau 60. Complications associées à la pratique de l'exsanguino-transfusion

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Steiner <i>et al.</i> , 2007 (112) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude rétrospective monocentrique Historique 1986-1995 vs 1996-2006	Evaluer la prévalence EST avec nouvelles recommandations de l'AAP 1994 et évolutions des complications associées entre les 2 périodes	Nouveau-né hospitalisé depuis plus de 24 heures nécessitant une exsanguino-transfusion Exclusion : -enfants bénéficiant d'un échange partiel pour anémie ou polycythémie	Comparaison de 2 périodes : 1986-1995 vs 1996-2006	Complications : - Thrombopénie <50 000/mm ³ - Hypocalcémie - Convulsions - Bradycardies - Apnée - Dysfonctionnement de cathéter - Thrombose du cathéter - Hyperkaliémie - ECUN (>stade IIa de Bell) - Mortalité rapportée à l'EST	- 107 nouveau-nés avec 141 EST - Caractéristiques néonatales identiques entre les 2 groupes - Réduction significative des EST sur l'ensemble de la période (p=0,01) - Plus d'IgIV administrées au cours de la seconde période (1996-2006) (p=0,016) - Pas de différence entre les proportions d'étiologies d'hyperbilirubinémie entre les 2 périodes - 5 décès dans les 7 jours post-EST. AUCUN rapporté aux EST - Pas de différence dans la prévalence des complications entre les 2 périodes - Hypocalcémie 38%, thrombopénie (38%), dysfonctionnement de cathéter (3%), convulsions (2%), ECUN (1%), bradycardies (4%) - Plus de recours à la supplémentation en calcium à la période 2 (71% vs 28%, p=0,002) et aux transfusions de plaquettes (88% vs 31%, p<0,0001) - Pas de différence dans la prévalence des complications entre enfants de plus ou moins de 1 500 g, mais seulement 13 enfants < 1 500 g <u>Commentaires :</u> Protocoles

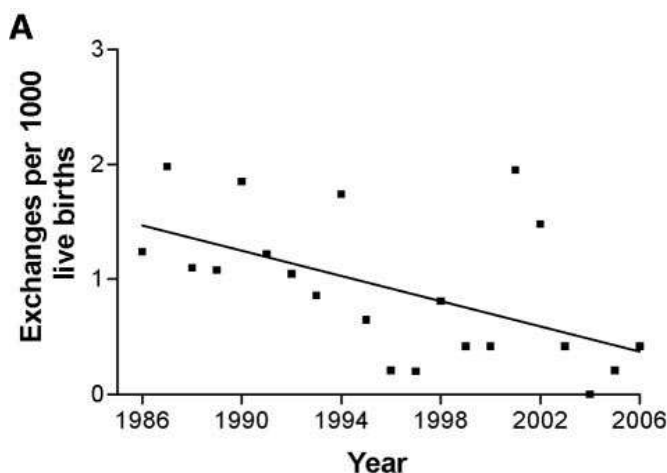
Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						- Période 1 : EST pour toute hyperbilirubinémie au-delà de 20 mg/dl après 48 heures de vie - Période 2 : EST pour hémolyse allo-immune dès 20mg/dl à partir de H48 et 25 mg/dl pour les autres causes + enfants à terme asymptomatique =essai photothérapie
Patra <i>et al.</i> , 2004 (114) Etats-Unis Niveau de preuve=4	Etude rétrospective multicentrique (n=2) 01/1992-07/2002	Evaluations des complications associées à l'EST	Nouveau-nés de moins de 30 jours admis dans les centres investigateurs bénéficiant d'une EST Exclusion : -enfants bénéficiant d'un échange partiel pour anémie ou polycythémie	55 enfants pour 66 EST A terme (n=22) vs 33- 36 SA (n=18) vs <33SA (n=15)	Complications : - Thrombopénie <50 000/mm³ - Hypocalcémie - Acidose métabolique - Hypoglycémie - Convulsions - Bradycardies - Apnée - Dysfonctionnement de cathéter - Thrombose du cathéter - Sepsis - Omphalite - Insuffisance rénale	- Terme moyen de naissance 35 SA avec poids de naissance moyen 2 388 g - 7 (13%) enfants ont eu plus d'1 échange. 6/7 étaient des allo-immunisations Rh, 5/7 étaient nés entre 33 et 36 SA - 62% des enfants présentent des co-morbidités en pré-échange (anasarque, détresse respiratoire (51%), ventilation mécanique, sepsis présumé (45%)). Plus fréquent chez <36SA (p<0,01) - 15/55 (27,2%) présentaient des signes neurologiques au moment de l'EST - Nombre moyen d'effets secondaires /EST= 1,3 pour le premier EST et 1,9 si EST répétées. Tous surviennent dans les 72 heures suivant le début de l'échange - Différence de survenue de complications selon terme de naissance (1,5 pour < 36 SA et 1,1 pour les n-nés à terme) - 1 décès, 1 cas de convulsions - 44% de thrombopénie. Plus fréquentes chez les enfants nés <33 SA et présentant des co-morbidités. Transfusion plaquettaire dans 69% des cas - 29% d'hypocalcémie. 74% ont été corrigées - 24% d'acidose métabolique - 88% des enfants avec cathéters ombilicaux veineux et

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						artériels (n=24) ont des complications, alors que 58% des enfants avec un seul cathéter (n=31) ont des complications (p=0,02) (OR 5,17 IC95% [1,12-34,18]) - Après contrôle de la méthode d'échange, la morbidité néonatale n'est pas significativement associée à la survenue de complications (OR 3,12 IC 95% [0,75-14,3], p=0,14)

Synthèse et Proposition de recommandation :

L'amélioration de la prise en charge et de la prévention des allo-immunisations Rhésus en prénatal et des matériels de photothérapie ainsi que la publication de recommandations d'indications d'exsanguino-transfusion ont abouti à une réduction importante de cette pratique dans les services de soins intensifs néonataux des pays développés (Figure 4) sans qu'il n'ait été rapporté plus de complications dans une étude épidémiologique (112). Cependant, il semble nécessaire à chaque service susceptible de pratiquer une exsanguino-transfusion d'établir un protocole institutionnalisé. Les complications les plus fréquentes de l'exsanguino-transfusion restent l'hypocalcémie dans 30 à 40% des cas (en général non symptomatiques) et les thrombopénies $< 50\,000/\text{mm}^3$ dans 40 à 45% des cas (112, 114).

Figure 4: Evolution de l'incidence des exsanguino-transfusions dans un service de soins intensifs néonataux des Etats-Unis de 1986 à 2006 (112)



Sur ces 10 dernières années, quelques travaux ont évalués des alternatives techniques intéressantes pour la réalisation de l'exsanguino-transfusion.

Bien que l'échange de simple volume n'ait pas démontré sa supériorité sur l'échange double volume, il semble que la réalisation de deux échanges de simple volume à 3 heures d'intervalle permet de réduire le rebond de bilirubinémie observé classiquement après la réalisation de l'échange en double volume (125).

D'autre part, la réalisation d'une injection intra-veineuse de 1g/kg d'albumine préalablement à l'exsanguino-transfusion permettrait également de réduire la bilirubinémie post-échange et la durée de photothérapie, que ce soit chez le nouveau-né à terme ou le prématuré avec une bonne tolérance (123, 124).

Enfin, l'utilisation de voies d'abord périphériques de bon calibre (24 gauges) consistant en un abord artériel (le plus souvent radial) pour les retraits et un second abord veineux périphérique sur un autre membre pour la restitution a été rapportée par une équipe. Cette technique s'adressait plutôt au nouveau-né à terme de plusieurs jours de vie lorsque la voie ombilicale n'était plus disponible. Cependant, la voie d'abord artériel restait relativement délicate à mettre en place à cet âge et pouvait nécessiter une héparinisation (126).

En parallèle, il est important de rapporter une morbidité plus importante associée à l'utilisation d'une double voie d'abord ombilicale artérielle et veineuse à type de thrombose et d'omphalite devant faire privilégier la voie veineuse ombilicale unique pour la réalisation de l'exsanguino-transfusion (114).

Cependant, toutes ces études n'apportent pas un niveau de preuve suffisant permettant de les proposer pour la réalisation de l'exsanguino-transfusion.

Proposition de recommandation :

Les modalités de réalisation de l'exsanguino-transfusion comprennent :

1) L'information des parents sur les risques et bénéfices de la procédure.

2) Un bilan étiologique à réaliser avant le début de l'exsanguino-transfusion :

- groupe ABO-RH:1 et phénotype RH-KEL1, et éventuellement phénotype étendu selon la nature de l'allo-immunisation (2 déterminations), RAI, test direct à l'antiglobuline ;
- NFS-plaquettes, réticulocytes ;
- bilirubinémie totale et conjuguée ;
- Ionogramme sanguin, calcémie, protidémie, glycémie, gaz du sang.

En cas d'absence de diagnostic, bilan complémentaire : frottis sanguin, dosage de glucose-6-phosphate-déshydrogénase, Pyruvate-kinase, électrophorèse de l'hémoglobine et buvard si non fait et origine ethnique compatible avec un diagnostic de drépanocytose.

3) Les caractéristiques des produits sanguins labiles :

AE

A) pour le CGR :

- CGR de groupe O,
- CGR SAG-mannitol ou CPDA-1 conservés depuis 5 jours au maximum,
- CGR irradié depuis moins de 48 heures et si possible juste avant la délivrance,
- CGR compatibilisé si contexte d'allo-immunisation materno-fœtale.

La réduction de volume du CGR pour obtenir un hématokrite > 70 % peut être envisagée pour permettre d'apporter plus de plasma frais congelé lors de la reconstitution ;

B) pour le plasma frais décongelé :

- plasma frais de groupe AB
- plasma frais décongelé préférentiellement dans la structure de délivrance, mais qui peut être décongelé dans l'unité de soins selon un protocole visé par le site transfusionnel

Préciser sur la prescription que l'indication est l'hyperbilirubinémie.

Le choix du plasma frais doit tenir compte des longueurs d'onde du matériel utilisé en photothérapie (interaction entre l'Amotosalen et les rayonnements de longueur d'onde < 425 nm) ;

C) reconstitution :

- soit à l'ETS ou délivrance des produits non reconstitués dans les services de soins
- volume de plasma à ajouter au CGR pour obtenir un hématicrite final de 45 %.

4) La voie d'abord de choix est la voie veineuse ombilicale avec utilisation d'un cathéter monovoie de bon calibre (5 French au minimum, 8 French chez le nouveau-né à terme).

5) La technique d'échange repose sur des retraits et des apports de sang reconstitué successifs n'excédant pas plus de 5 ml/kg par échange. Plus l'échange est lent, plus l'élimination de la bilirubine est efficace. La durée de la procédure doit être de 1 heure 30 à 2 heures. Le volume total à échanger est de 140 (nouveau-né à terme) à 160 ml/kg (nouveau-né prématuré) soit 2 masses sanguines.

6) Monitoring continu des fonctions cardio-respiratoires et de la température de l'enfant lors de la procédure et suspension de l'alimentation entérale jusqu'à 6 heures après l'échange.

7) Dosage de la calcémie, protidémie, glycémie, gaz du sang, NFS-plaquettes et ionogramme sanguin à mi-échange. Au terme de la procédure, même bilan qu'à mi-échange avec dosage de la bilirubinémie qui sera également à doser 6 à 8 heures après la fin de l'échange (compte tenu du rebond post-échange de la bilirubinémie lié à la libération de la bilirubine intracellulaire).

8) Reprise de la photothérapie intensive continue dès la fin de l'échange.

AE

Il est recommandé d'échanger entre 140 et 160 ml/kg, soit 2 masses sanguines. Il y a cependant lieu de tenir compte du nombre de CGR nécessaires pour atteindre le volume cible.

Il est recommandé que chaque phase d'échange n'excède pas 5 ml/kg.

L'hématocrite final recommandé pour l'exsanguino-transfusion en fin de reconstitution est de 45 %.

4 Quelles sont les techniques alternatives possibles à la transfusion sanguine et quelles en sont les indications ?

4.1 Transfusions à la période néonatale

4.1.1 Clampage retardé du cordon ombilical

► Clampage retardé du cordon chez le nouveau-né prématuré et à terme

Tableau 61. Méta-analyses étudiant l'effet à court-terme du clampage retardé du cordon chez le nouveau-né prématuré et à terme

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Rabe <i>et al.</i> , 2012 (66) Royaume-Uni Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature (Cochrane)	Primaire : Evaluer l'effet du délai du clampage (immédiat vs >30 secondes) du cordon ombilical sur le devenir maternel et de l'enfant prématuré <37 SA Secondaire : Evaluer : -effet du positionnement du bébé à la naissance -effet de la traite du cordon	A : 15 essais randomisés contrôlés (738 enfants) P : nouveau-nés nés entre 24 et 36 SA	Clampage du cordon ombilical immédiat (C) et retardé (I)	Nouveau-nés : <u>Primaires</u> : - Mortalité avant la sortie - Mortalité ou handicap neuro-sensoriel à 2-3 ans - Hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de grade 3-4 - Leucomalacie périventriculaire <u>Secondaires</u> : - Adaptation à la vie	- Pas de différence sur la mortalité initiale (RR=0,63, IC95%=[0,31-1,28], sur les HIV 3-4 (RR=0,68, IC95%=[0,23-1,96]) et la LPV (RR=1,02, IC95%=[0,19-5,56]) - Pas de différence sur adaptation à la vie extra-utérine, morbidité respiratoire - Pression artérielle moyenne meilleure à la naissance et à 4 heures avec baisse significative d'inotropes dans le groupe clampage retardé (RR=0,42, IC95%=[0,23-

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					extra-utérine - Morbidité respiratoire (surfactant, BPD) - Morbidité cardio-vasculaire (remplissage, inotropes, PCA) - Morbidités hématologiques (anémie, transfusion, hyperbilirubinémie et traitement) - Morbidité digestive : entérocolite ulcéro-nécrosante - Durée d'hospitalisation	0,77]. - Pas de différence pour PCA - Réduction significative des HIV de tous grades (RR= 0,59, IC95%=[0,41-0,85]) - Réduction du risque d'ECUN (RR=0,62, IC95%=[0,43-0,9]) - Réduction des transfusions (RR=0,61, IC95%=[0,46-0,81]) - Pas de différence sur l'hyperbilirubinémie (RR=1,21, IC95%=[0,94-1,55]) <u>Conclusion :</u> La transfusion placentaire consistant dans le clampage retardé du cordon ombilical de 30 à 120 secondes était associée avec une réduction du besoin transfusionnel, une meilleure stabilité hémodynamique les premières heures de vie, une réduction du risque d'hémorragie intra-ventriculaire de tous grades et une réduction du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						<u>Commentaires :</u> - Délais de clampage variables de 31 à 180 secondes - Position du bébé à la naissance / niveau du placenta variable et non étudiable - Pas de suivi neuro-développemental à moyen et long termes - Pas de données maternelles dans les études
McDonald et Middleton, 2008 (127) Australie Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature-Méta-analyse (Cochrane)	Evaluer l'effet du clampage du cordon > 60 secondes chez le nouveau-né à terme sur le devenir de l'enfant et de la mère	A : essais contrôlés randomisés (n=11) P : nouveau-nés > 37 SA révolues de grossesse singleton et leur mère	Clampage du cordon <60 secondes après la naissance de l'enfant (C) vs >60 secondes et/ou jusqu'à ce que le cordon cesse de battre (I)	<u>Devenir maternel :</u> - Hémorragie du post-partum - Volume sanguin perdu - [Hb] et ferritinémie maternelle - Besoins transfusionnels - Besoin de délivrance manuel - Besoins d'utérotoniques	<u>Devenir maternel :</u> - Pas de différence sur la survenue d'une hémorragie du post-partum quel qu'en soit son volume - Pas de différence sur la perte sanguine, le besoin de transfusion, ou l'[Hb] post-partum - Pas de différence sur l'emploi des utérotoniques, ou la durée de la délivrance <u>Devenir enfant :</u> - Pas de différence pour le

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					<u>Devenir de l'enfant :</u> - Score d'Apgar <7 à 5 min - Admission en unité de soins intensifs néonataux - Détresse respiratoire - Ictère requérant une photothérapie - Ictère clinique - [Hb] à la naissance et plus tard - Ferritinémie à la naissance et plus tard - Allaitement maternel exclusif	- score d'Apgar ou admission en unité de soins intensifs ou sur la détresse respiratoire néonatale - Augmentation des besoins en photothérapie pour ictère (RR=0,59, IC95%=[0,38-0,92]) - Pas de différence sur la survenue de l'ictère clinique - Pas de différence pour la polyglobulie néonatale - [Hb] significativement plus élevée dans le groupe clampage tardif à la naissance, à 24-48 heures mais pas à 2, 4 et 6 mois - Ht > 45% significativement plus fréquente lors du clampage tardif à 6 heures (RR=16,18, IC95%=[2,05-127,37]) et 24-48 heures (RR= 6,03, IC95%=[2,27-16,07]) - Ferritinémie significativement plus élevée dans le groupe clampage tardif à 3 et 6 mois - Pas de différence sur l'allaitement maternel sauf

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						à 1 mois en faveur du clampage précoce (RR=1,1, IC95%=[1-1,2]) <u>Conclusion :</u> - Le clampage retardé du cordon ne modifiait pas le risque d'hémorragie du post-partum. Le risque d'hyperbilirubinémie nécessitant de la photothérapie était augmenté. Amélioration du statut ferrique à 6 mois chez l'enfant. <u>Commentaires :</u> - Délai de clampage variable de 1 min à la délivrance - Pas de suivi au long terme du devenir des enfants

Tableau 62. Etude évaluant le devenir neuro-développemental à 7 mois après clampage retardé du cordon ombilical

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Mercer <i>et al.</i> , 2010 (128) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude observationnelle monocentrique - Suivi de cohorte	Evaluer l'effet du clampage retardé du cordon sur le neuro-développement à 7 mois	Nouveau-nés nés entre 24 SA et 31 SA+6 jours (entre 08/2004 et 12/2005) inclus dans le « Delayed cord clamping trial » (n=72)	Clampage du cordon retardé de 30 à 45 secondes avec enfant sous le niveau du placenta (25 à 38 cm) (n= 29) (I) vs immédiat (<10 secondes) (n=29) (C)	Score de développement et moteur de Bayley 2 à 7 mois corrigé	Pas de différence sur les caractéristiques de naissance ou post-natales entre les 2 groupes Pas de différence sur le score PDI entre les 2 groupes (84 vs 85) Pas de différence entre les filles et les garçons (82,7 vs 85,6) Régression logistique : - Les garçons avec clampage retardé du cordon amélioreraient en moyenne leur score de 18 points comparativement aux filles et aux enfants avec clampage immédiat - Proportion de garçons avec score PDI$\geq$85 significativement plus important dans groupe clampage retardé (p=0,04). Pas d'effet chez les filles (p=0,33) <u>Commentaires :</u> - 5 décès avant 7 mois. - 9 perdus de vue (58/67, 87% de suivi). Terme et poids de naissance plus élevés, durée d'hospitalisation plus courte que les enfants suivis

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						- Score de Bayley (PDI) significativement plus bas si BPD avec besoin d'O ₂ (72 vs 88, p<0,01) et sepsis néonatal (66 vs 87, p<0,01)

Tableau 63. Recommandation internationale concernant le clampage retardé du cordon ombilical chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	Le clampage du cordon ombilical du nouveau-né prématuré et à terme devrait être réalisé entre 30 secondes et pas après 2-3 minutes après la naissance

► **Pratique de la traite du cordon**

Tableau 64. Essais randomisés contrôlés évaluant l'effet de la traite du cordon chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Hosono <i>et al.</i> , 2008 (129) Japon Niveau de	Essai prospectif randomisé contrôlé monocentrique	Effet de la traite du cordon ombilical sur le besoin transfusionnel et sur les	Nouveau-nés prématurés nés entre 24 et 28 SA Exclusion :	Clampage du cordon immédiat à la naissance (n=20) (C) ou après la	<u>Primaires</u> : - Besoin transfusionnel - Nombre de CGR transfusés	- Réduction du besoin transfusionnel (p=0,02) - Absence de transfusion : 30% dans groupe C vs 65% dans groupe I (p=0,03) - Nombre moyen de transfusions significativement plus bas dans groupe I ((0,7 vs 2,5, p=0,02)

preuve=2	01/2001-12/2002	morbidités néonatales des très grands prématurés	- Grossesse multiple - Anomalies congénitales majeures - Anasarque	traite du cordon (n=20) (I)	<u>Secondaires :</u> - [Hb] à l'admission - Pression artérielle à l'admission	- [Hb] à la naissance plus élevée dans groupe I (165 g/L vs 141g/L, $p<0,01$) - Pas de différence sur la durée de photothérapie - Réduction significative de la durée de ventilation mécanique ($p=0,04$), de l'oxygénodépendance ($p<0,01$) et de la BPD ($p<0,05$) - Pression artérielle moyenne plus élevée dans le groupe I à la naissance ($p<0,05$) - Pas de différence sur la survenue d'HIV 3-4 (20%(I) vs 10%(C)), ni de LPV (5,6% (I) vs 11,8%(C)) <u>Conclusion :</u> Pratique faisable sans complication immédiate réduisant le besoin transfusionnel et la morbidité respiratoire à court terme de l'extrême prématuré <u>Commentaires :</u> - Procédure : enfant placé au niveau ou au-dessous du placenta, 2 à 3 mouvements de traite sur 20 cm durant 2 secondes - Transfusion de CGR SAG-M 10 ml/kg, Ht 60%
Rabe <i>et al.</i> , 2011 (130) Royaume-Uni	Essai randomisé contrôlé monocentrique	Comparer la traite du cordon par rapport au clampage retardé du cordon chez le nouveau-né	Nouveau-nés nés entre 24 et 33 SA Exclusion : - Grossesses multiples - Anasarque - Incompatibilité	Traite du cordon 4 fois successives (durée de la procédure 10 à 12 secondes,	<u>Primaire :</u> Hématocrite et [Hb] la 1^{ère} heure de vie <u>Secondaires :</u> - pH au cordon	<u>Primaire :</u> Pas de différence sur [Hb] à H1 (17,5 vs 17,3 g/dL, $p=0,71$) <u>Secondaires :</u> - [Hb] significativement plus élevée dans

preuve=2		prématuré< 33 SA	Rhésus - Malformations congénitales	20cm/2 secondes) (n=27) (I) vs clampage retardé du cordon à 30 secondes (n=31) (C), bébé placé 20 cm au- dessous du niveau du placenta	- Apgar à 5 et 10 min - Température à l'arrivée dans le service - Pression artérielle à 4 heures de vie - Glycémie à l'arrivée dans le service - Bilirubine maximale et durée de photothérapie - Hématocrite et [Hb] à 24 heures, 3 jours, 7 jours, et les 6 semaines suivantes - Nombre de transfusions sanguines au cours des 42 premiers jours de vie - Hémorragie intra-ventriculaire (HIV) - Sepsis les 42 premiers jours de vie - Décès du nouveau-né et/ou de la mère - Jours de ventilation, besoin en O₂, bronchodysplasie pulmonaire - Rétinopathie - Entérocolite ulcéro-nécrosante - Durée	groupe traite du cordon à J42 (p=0,01) - Nombre d'enfant recevant ≥1 transfusion (17/27(63%) dans le groupe traite du cordon vs 15/31 (48%) dans le groupe clampage retardé, p=0,4) - Nombre de transfusions/enfant (0,95±1,6 vs 0,70±1,7, p= 0,9) - Augmentation non significative de la pression moyenne à H4 (35±8mmHg vs 31±6 mmHg, p=0,07) - Entérocolite traitée médicalement plus fréquente dans groupe traite du cordon (6/27 (22%) vs (1/31 (3%), p=0,03). Pas de différence pour entérocolite avec perforation - Pas de différence sur les autres variables notamment score d'Apgar, HIV de tous grades <u>Conclusion :</u> La traite du cordon 4 fois consécutives était comparable au clampage retardé du cordon de 30 secondes chez le prématuré <33SA <u>Commentaires :</u> - Bébés placés 20 cm au-dessous du niveau du placenta pour les 2 procédures - 78% des enfants du groupe traite du cordon nés par césarienne vs 58% dans le groupe clampage retardé (p=0,16)
----------	--	---------------------	---	---	--	---

					d'hospitalisation	
March <i>et al.</i> , 2013 (67) Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé monocentrique 09/2009- 06/2011	Effet néonatal de la traite du cordon chez l'extrême prématuré	Nouveau-nés prématurés nés entre 24 et 28 SA Exclusion : - Malformations congénitales sévères d'origine anténatale - Allo- immunisation rhésus - Anasarque - Exposition connue au parvovirus - Signes de souffrance fœtale ou d'anomalies placentaires avec risque d'hémorragie	Caractéristi- ques maternelles et néonatales d'enfants avec traite du cordon (n=36) (I) vs clampage immédiat du cordon (n= 39) (C)	<u>Critère principal</u> : besoin de transfusion de CGR les 28 premiers jours de vie <u>Critères secondaires</u> : - Score d'Apgar - pH au cordon - Type de réanimation néonatale - Hb et [Ht] initiaux - Pression artérielle initiale - Délai de la 1 ^{ère} transfusion de CGR - Volume transfusé les 28 premiers jours de vie - Besoin de photothérapie et durée - Morbidités néonatales : détresse respiratoire, HUV, LPV, BDP, rétinopathie, sepsis, ECUN - Mortalité néonatale	- Naissances par césarienne : 55,6% vs 66,7% - Pas de différence sur le terme de naissance entre les 2 groupes (27 vs 26,3) - % d'enfants requérant une transfusion de CGR dans les 28 premiers jours de vie : 83,3% vs 97,4%, RR 0,86, IC95%=[0,73-1], p=0,05 - % d'enfants requérant une transfusion de CGR dans les 14 premiers jours de vie : 52,8% vs 76,9%, RR 0,67, IC95%=[0,48- 0,98], p=0,04 - Incidence HIV de tous grades : 25% vs 51,3%, RR=0,49, IC95%=[0,26-0,93], p=0,0195 - HIV 3 et 4 : pas de différence entre les 2 groupes - Hb initiale plus élevée : 14,9 (13,3-18,1) vs 13,6 (12,6-15), p=0,005 - [Ht] initial plus élevé : 43,3 (39,9-53,6) vs 40,8 (37,1-44), p=0,004 - Pas de différence sur le besoin de photothérapie, l'adaptation à la vie extra- utérine ou les autres morbidités <u>Commentaires</u> : - Traite sur 20 cm 3 fois de suite, effectué au niveau ou sous le niveau du placenta si naissance par voie basse et au niveau du placenta pour l'extraction par césarienne - 80 patients dans chaque groupe étaient nécessaires pour démontrer une réduction de 30% d'enfants transfusés le premier mois
Upadhyay <i>et</i>	Essai	Effet de la	Nouveau-nés nés	Nouveau-	<u>Primaire</u> :	- Ferritinémie (355,9 µg/L vs 177,5µg/L) et [Hb]

al., 2013 (131) Inde Niveau de preuve=1	prospectif randomisé contrôlé monocentrique 04/2010-09/2011	traite du cordon sur le taux d'Hb et le statut ferrique à 6 semaines du nouveau-né à terme ou proche du terme	à>34+6 SA Exclusion : -longueur du cordon ombilical < 25 cm -mauvaise vitalité à la naissance, liquide méconial -césarienne pour SFA -grossesse multiple -mère rhésus négatif -anomalies congénitales majeures -anasarque -placenta praevia -procidence du cordon, collapse du cordon	nés avec clampage du cordon< 30 secondes seul (C) (n=100) vs clampage du cordon < 30 secondes + traite du cordon (3 fois sur 25 cm à la vitesse de 10 cm/seconde) (I) (n=100)	[Hb] et ferritinémie à 6 semaines de vie <u>Secondaires :</u> - Paramètres hémodynamiques les 48 premières heures - Paramètres cliniques (respiratoire et ictère) dans les premières 48 heures - Paramètres hématologiques	(11,9 g/dL vs 10,8 g/dL) significativement plus élevées à 6 semaines dans le groupe I (p<0,05) - [Hb] et Ht significativement plus élevés dans le groupe I à 12 et 48 heures (p=0,0001) - Pression artérielle moyenne à 30 min, 12 et 48 heures significativement plus élevée dans le groupe I sans dépasser la limite supérieure - Pas de différence sur les paramètres cliniques et sur la bilirubine sérique les 48 premières heures
---	---	---	---	---	--	--

Synthèse et proposition de recommandation

Chez le nouveau-né à terme, le clampage retardé du cordon de plus de 60 secondes augmente le taux d'hémoglobine et d'hématocrite à la période néonatale et le statut ferrique à 6 mois. Cependant, le risque d'hyperbilirubinémie nécessitant le recours à la photothérapie est plus élevé. Cette pratique ne s'accompagne pas de morbidités maternelles supplémentaires (127).

Chez le nouveau-né prématuré, le clampage retardé du cordon de 30 à 120 secondes est associé à une réduction significative des transfusions à la période néonatale (RR 0,61 [0,46-0,81]) (66). En parallèle, d'autres effets bénéfiques du clampage tardif du cordon sont observés, avec une amélioration de la pression artérielle les premières heures de vie avec une diminution de recours aux inotropes, une réduction de la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires (HIV) de tous grades (RR 0,59 [0,41-0,85]) et d'entéocolites ulcéro-nécrosantes (ECUN) (RR 0,62 [0,43-0,9]) (66).

L'impact du clampage tardif du cordon sur le développement neurologique à long terme du nouveau-né prématuré a été peu évalué. Une seule étude de faible puissance a rapporté le neuro-développement des nouveau-nés prématurés bénéficiant du clampage tardif du cordon à 7 mois d'âge corrigé. Il n'y a pas de différence des scores de développement sur l'ensemble de la population, mais un effet bénéfique à la limite de la significativité chez les seuls garçons ($p=0,04$) (128).

La technique de clampage tardif est variable selon les études sur le délai de clampage (de 31 à 180 secondes chez le prématuré et de 60 secondes jusqu'à la délivrance chez le nouveau-né à terme) et sur la position de l'enfant par rapport au placenta. Des données récentes suggèrent que la position de l'enfant par rapport à la mère n'aurait pas d'impact négatif sur l'efficacité de la mesure.

La limite de cette technique est le risque de retard sur les manœuvres de réanimation nécessaires à l'adaptation de l'enfant à la vie extra-utérine. Ainsi, pour raccourcir la durée de la procédure, la technique de la traite du cordon ombilical, 2 à 3 mouvements sur 20 à 25 cm durant de 2 à 3 secondes, a été proposée. Sur la population des nouveau-nés à terme, une bonne tolérance de la procédure a été observée, avec une augmentation du taux d'hémoglobine à la naissance et à 6 semaines de vie (131). En ce qui concerne le nouveau-né prématuré, 2 études de faible puissance comparant la traite du cordon au clampage immédiat du cordon ont été publiées (67, 129). Ces études montraient des résultats prometteurs concernant cette technique, avec une réduction significative du besoin transfusionnel à la période néonatale avec un meilleur taux d'hémoglobine (67, 129). Une de ces études montrait une réduction significative des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) de tous grades sans modification de l'incidence des HIV 3-4 (67). L'effet sur les autres morbidités néonatales n'était pas démontré. La comparaison du clampage tardif (30 secondes) et de la traite du cordon (4 fois consécutives) chez le nouveau-né prématuré de moins de 33 SA montrait des besoins transfusionnels comparables ($0,95 \pm 1,6$ transfusion de CGR/enfant vs $0,70 \pm 1,7$ transfusion de CGR/enfant, $p=0,9$). Cependant, l'incidence des ECUN traitées médicalement était plus élevée dans le groupe « traite du cordon » (6/27 (22%) vs 1/31 (3%), $p=0,03$) (130).

Proposition de recommandation :

A

Le clampage retardé du cordon d'au moins 30 secondes chez le nouveau-né prématuré et d'au moins 1 minute chez le nouveau-né à terme est recommandé dans la mesure où il ne retarde pas la prise en charge d'une urgence vitale. Il n'est pas utile de mettre l'enfant au-dessous du niveau du placenta pour optimiser la manœuvre.

Aucune recommandation n'a pu être émise sur la traite du cordon ombilical étant donné l'insuffisance de données sur cette pratique.

4.1.2 Réduction des prélèvements sanguins

Un des mécanismes de l'anémie du prématuré repose sur les prélèvements sanguins nombreux, notamment les premières semaines de vie. La réduction des prélèvements sanguins est par conséquent un enjeu de la réduction des besoins transfusionnels.

Tableau 65. Etudes exposant des procédés de réduction de prélèvements sanguins

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Madan <i>et al.</i> , 2005 (132) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Etude rétrospective historique (1998 vs 2002) monocentrique	Evaluation d'un analyseur requérant moins de sang sur les besoins transfusionnels les 15 premiers jours de vie chez le prématuré < 1 000 g	Nouveau-né prématuré < 1 000 grammes	Prélèvement veineux (n=46) vs analyseur de gaz du sang (n=34)	Nombre de transfusions et volume transfusé les 15 premiers jours de vie	- Pas de différence du nombre de prélèvements effectués - Réduction évaluée de 30% du volume sanguin prélevé - Nombre moyen de transfusions significativement réduit dans le groupe I (5,7±3,74 vs 3,1±2,07, p<0,001) - Volume moyen transfusé significativement inférieur dans le groupe I (78,4±51,6 ml/kg vs 44,4±32,9 ml/kg, p<0,001) <u>Commentaire :</u> Pas d'emploi d'érythropoïétine Transfusion de CGR de 15 ml/kg (Ht 55-60%)
Widness <i>et al.</i> , 2005 (133) Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé contrôlé multicentrique	Evaluation d'un moniteur en série du cathéter ombilical sur la réduction de 35 % des besoins transfusionnels les 15 premiers jours de vie chez le prématuré	Nouveau-nés entre 500 et 1 000 grammes Exclusion : - Anémie hémolytique - Anasarque	Prélèvement veineux (n=47) (C) vs moniteur sur cathéter ombilical (n=46) (I)	<u>Primaire :</u> Réduction du volume transfusé <u>Secondaire :</u> Suivi à 18-24 mois de vie	- Réduction significative du volume transfusé (22 vs 33 mL, p=0,04) et du nombre de transfusions (p=0,02) dans le groupe I seulement la 1^{ère} semaine de vie - Baisse significative des pertes sanguines cumulées sur les 14 jours dans le groupe I (p=0,006) - Corrélation entre prélèvement veineux et volume de CGR transfusé dans le groupe C (r=0,78, p<0,0001). Cette corrélation n'existe pas pour le

			- Anomalies congénitales majeures - Espérance de vie courte			groupe I. - Pas de différence dans le suivi neuro-sensoriel à 18-24 mois entre les 2 groupes. <u>Commentaire :</u> Un des 2 centres d'inclusion a changé de protocole en cours d'étude
Christensen <i>et al.</i> , 2011 (134)	Etude cas-témoin prospective monocentrique	Evaluation de prélèvements sanguins veineux placentaires au cordon	Prématurés de très petits poids de naissance	Prélèvement veineux placentaire au cordon (n=10) (I) vs prélèvement par ponctions veineuses post-natales (n=10) (C)	- Variation [Hb] à H24 - Besoins transfusionnels à J7 - Prélèvement par ponctions veineuses à J1 (ml) - Hémorragie intra-ventriculaire à J7	- Variation de [Hb] à H24 favorable aux prélèvements placentaires (+1g/dL vs -1g/dL, p=0,005) - Moins de transfusions reçues à J7 (4 vs 16, p=0,02) - Moins de spoliations par ponctions veineuses à J1 (1,5mL±2,3 vs 7,5mL±5,2, p=0,007) - Moins de HIV à J7 (0 vs 6 (p=0,01)

Tableau 66. Recommandations internationales conseillant des politiques de réductions des spoliations sanguines chez le nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	La perte sanguine iatrogène liée aux prélèvements sanguins devrait être réduite en employant des techniques de micro-analyses et en limitant le nombre d'examen sanguins

Mayes <i>et al.</i> , 2006 (135)	Evidence-based Quality Improvement, Reduction in Neonatal Transfusion requirement toolkit. Neonatal Intensive Care Outcomes Research & Evaluation (NICORE)	NICORE : Recommandation grade A : La restriction des prélèvements sanguins veineux devrait nécessiter : 1) Minimisation des volumes sanguins nécessaires en liaison avec le laboratoire et renouvellement des technologies de dosages 2) Entraînement régulier du personnel effectuant les prélèvements 3) Audit régulier de l'efficacité de la réduction des pertes sanguines
Irlande		

Synthèse et proposition de recommandation

Un des facteurs constamment associés à la nécessité de réaliser une ou plusieurs transfusions de CGR chez le nouveau-né prématuré, en dehors de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de la qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine, est le volume des prélèvements sanguins (32, 136-138).

Compte tenu de la possibilité d'action sur ce paramètre, la restriction des prélèvements sanguins est un enjeu pour le praticien pour la réduction des besoins transfusionnels. Les recommandations irlandaises concernant les soins aux prématurés insistent sur l'importance de la réduction des prélèvements sanguins en recommandant la minimisation des volumes sanguins nécessaires en liaison avec le laboratoire et le renouvellement des technologies de dosages, l'entraînement régulier du personnel effectuant les prélèvements et l'audit régulier de l'efficacité de la réduction des pertes sanguines (135).

Des techniques de prélèvement alternatives, soit en microméthode soit en restituant les purges des cathéters ombilicaux, ont montré une efficacité dans la réduction des besoins transfusionnels (132, 133). Une autre approche est de réaliser le bilan initial du nouveau-né par un prélèvement du sang fœtal au niveau du cordon aboutissant à une réduction du nombre de transfusions prescrites de la naissance au 7^{ème} jour de vie (p=0,02) (134).

Ainsi, une politique raisonnée de la prescription des examens biologiques et le développement de techniques de micro-analyse et de prélèvement du sang placentaire à la naissance sont primordiaux dans cet objectif.

Proposition de recommandation :

B	Il est recommandé de quantifier régulièrement les spoliations sanguines liées aux prélèvements chez le nouveau-né prématuré et de discuter la juste prescription des examens biologiques sanguins.
----------	--

4.1.3 Erythropoïétine recombinante humaine (RHuEPO)

L'anémie du prématuré s'associe à un bas niveau plasmatique d'EPO. Ainsi, la motivation théorique de l'emploi d'EPO recombinante humaine chez le prématuré est la prévention et le traitement de l'anémie. En pratique, le principal objectif du traitement par RHuEPO chez le nouveau-né prématuré est de réduire, voire d'annuler les besoins de transfusions et le nombre de donneurs différents.

Tableau 67. Revues systématiques de la littérature publiées depuis 2002 évaluant les diverses modalités d'utilisation de la RHuEPO dans l'anémie du prématuré

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Garcia <i>et al.</i> , 2002 (139) Niveau de preuve=2	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse	Effet du traitement tardif (>7 jours de vie) par RHuEPO sur les besoins transfusionnels des prématurés	A : essais randomisés contrôlés en double-aveugle (1990-2000) (n=8) P : nouveau-nés < 1 500 g	Traitement tardif par RHuEPO (n=183) (I) vs placebo (n=174) (C)	- Proportion de nouveau-nés transfusés après 22 jours de vie - Nombre moyen de transfusions par patient après 22 jours de vie	- Réduction de la proportion d'enfants transfusés (OR 0,33 [0,21-0,51]) - Réduction de la proportion des nouveau-nés transfusés corrélée à la dose d'EPO administrée (p=0,0001) - Pour 10 patients traités par le placebo, 6,5 patients recevront une transfusion : 1) 3,8 recevront une transfusion pour une dose de 500UI/kg/sem d'EPO 2) 1,7 recevront une transfusion pour une dose de 1 000UI/kg/sem d'EPO 3) 0,6 recevront une transfusion pour une dose de 1 500UI/kg/sem d'EPO - Pour 500UI/kg/semaine d'EPO administrée, réduction de 0,75 transfusion/patient <u>Commentaires :</u> - Doses d'EPO variant de 100

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						UI/kg/semaine à 1 400 UI/kg/semaine - Supplémentation en fer systématique de 2 à 6 mg/kg/j
Kotto-Kome <i>et al.</i> , 2004 (140) Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse	Effet du traitement précoce (<7 jours de vie) par RHuEPO sur les transfusions précoces (<21 jours de vie) et tardives du prématuré	A : essais randomisés contrôlés en double-aveugle (1990-2002) (n=12) P : nouveau-nés < 1 500 g	Traitement précoce par EPO (n=561) (I) vs placebo (n=529) (C)	- Proportion de nouveau-nés transfusés - Nombre moyen de transfusions par patient - Volume moyen transfusé/patient Analyse en sous-groupes : 1) +/- 1 000 g 2) +/- 29 SA 3) Voies d'administration (IV vs SC) 4) Doses RHuEPO 5) Supplémentation en fer (+/- 3 mg/kg)	- Réduction significative de la nécessité de transfusions précoces et tardives (OR=0,52, IC95%=[0,34-0,79], p=0.001) - Réduction non significative des transfusions précoces (OR=0,54, IC95%=[0,25-1,15], p=0,055) - Réduction significative des transfusions tardives (OR=0,56 IC95%=[0,37-0,83], p=0,036) - Les enfants de plus de 1 000 g (OR=0,38, IC95%=[0,21-0,68]) et nés après 29 SA (OR=0,38, IC95%=[0,21-0,68]) bénéficient le plus de la RHuEPO pour éviter les transfusions sanguines - Pas de conclusion possible sur les doses, la voie d'administration de la RHuEPO et la dose de supplémentation en fer <u>Commentaires :</u> L'hétérogénéité des résultats des différentes études ne permet pas d'analyser le nombre de transfusions/patient et le volume transfusé par patient
Ohlsson et Aher,	Revue systématique	Evaluer l'innocuité et	A : essais randomisés ou	Traitement par RHuEPO débutée <	<u>Primaire :</u> Proportion d'enfants	- Réduction de la proportion d'enfant recevant 1 ou +

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
2006 (141) Niveau de preuve=1	de la littérature. Méta-analyse (Cochrane)	l'efficacité de l'RHuEPO administrée précocement sur la prévention de la transfusion de CGR chez le prématuré	quasi-randomisés (n=27). Analyse post-hoc des études de haute qualité vs de plus basse qualité P : enfants nés < 37 SA dont poids de naissance < 2 500 g inclus < 8 jours de vie (n=2219)	8 jours de vie (I) vs placebo ou pas d'intervention (C) Analyse en sous-groupes selon dose RHuEPO ($\leq$ vs $>$ 500 UI/kg/semaine) et doses supplémentation en fer ($\leq$ vs $>$ 5 mg/kg/j)	exposés à une ou plusieurs transfusions <u>Secondaires :</u> - Volume total (ml/kg) transfusé /enfant - Nombre de transfusions/enfant - Nombre de donneurs - Mortalité à la période néonatale - Rétinopathie (tous stades et $\geq$ 3) - Sepsis prouvé - Entérococolite ulcéro-nécrosante (<stade 2 de Bell) - Hémorragie intra-ventriculaire (de tous grades et 3-4) - Leucomalacie périventriculaire - Durée d'hospitalisation - Bronchodysplasie pulmonaire - Malaise grave du nourrisson après le	transfusions RHuEPO (RR=0,8, IC95%=[0,75-0,86]). Besoin de traiter 6 enfants pour obtenir bénéfice - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) : - (RR=0,79, IC95%=[0,74-0,86]) - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) + hautes doses de fer (RR=0,84, IC95%=[0,77-0,92]) - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) + basses doses de fer (RR=0,6, IC95%=[0,55-0,8]) - Basses doses d'RHuEPO ($\leq$ 500 UI/kg/sem) non significatif (RR=0,8, IC95%=[0,6-1,07]) - Basses doses d'RHuEPO ($\leq$ 500 UI/kg/sem) + basse doses de fer : non significatif (RR=0,8, IC95%=[0,6-1,07]) - Volume total (ml/kg) reçu/enfant : Réduction de 6 ml/kg [-11,-1] - Nombre de transfusions/enfant : réduction de 0,33 transfusions/enfant [-0,48, -0,18] - Nombre de donneurs : réduction de 0,63 [-1,07, -0,19]

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					- retour à domicile - Neutropénie - Hypertension artérielle - Développement psycho-moteur au-delà d'1 an - Paralysie cérébrale	- Rétinopathie de tous stades RR=1,17, IC95%=[0,98-1,39] p=0,07 - Rétinopathie ≥ 3 RR=1,65, IC95%=[1,12-2,43], (p=0,01) - Pour les études employant les préparations pédiatriques : RHuEPO ne réduisait pas significativement l'utilisation d'une ou plusieurs transfusions (RR=0,91, IC95%=[0,81-1,01]) - Pas de différence pour les autres critères (NEC : RR=1,09, IC95%=[0,75-1,59], HIV : RR=0,96, IC95%=[0,69-1,32]) <u>Conclusion :</u> Le traitement précoce par RHuEPO apportait un bénéfice modeste et était associé à la survenue de ROP ≥ 3. Cette modalité d'usage n'était pas recommandée <u>Commentaires :</u> - Protocoles de transfusion sur seuils d'[Hb] et d'Ht variables selon les études - Variabilité des doses de RHuEPO et de la supplémentation en fer et du volume des prélèvements

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						sanguins - Non étudié neutropénie, HTA, devenir à long terme >2 ans car absence de données - Hétérogénéité élevée des résultats (notamment le critère de jugement primaire et le volume transfusé + nombre de transfusions)= perte de puissance des résultats. Non présent pour le critère ROP≥3 = résultat robuste - Transfusion préalable à l'inclusion
Aher et Ohlsson, 2006 (142) Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse (Cochrane)	Evaluer l'innocuité et de l'efficacité de l'RHuEPO administrée > 7 jours (tardivement) sur la prévention de la transfusion de CGR chez le prématuré	A : essais randomisés ou quasi-randomisés (n=28). Analyse post-hoc des études de haute qualité vs de plus basse qualité P : enfants nés < 37 SA dont poids de naissance < 2 500 g inclus < 8 jours de vie (n=1302)	Traitement par RHuEPO débuté entre 8 et 28 jours de vie (I) vs placebo ou pas d'intervention (C) Analyse en sous-groupes selon dose RHuEPO ($\leq$ vs $>$ 500 UI/kg/semaine) et doses supplémentation en fer ($\leq$ vs $>$ 5 mg/kg/j)	<u>Primaire</u> : Besoin d'une ou de plus transfusions de CGR <u>Secondaires</u> : - Volume total (ml/kg) transfusé /enfant - Nombre de transfusions/enfant - Nombre de donneurs - Mortalité à la période néonatale - Rétinopathie (tous stades et $\geq$ 3) - Sepsis prouvé	- Réduction de la proportion d'enfants recevant 1 ou + transfusions RHuEPO (RR=0,66, IC95%=[0,59-0,74]). Besoin de traiter 5 enfants (n=912) - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) : (RR=0,71, IC95%=[0,62-0,81]) (n=682) - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) + hautes doses de fer (RR=0,74, IC95%=[0,62-0,88]) (n=318) - Hautes doses d'RHuEPO ($>$ 500 UI/kg/sem) + basses doses de fer (RR=0,68, IC95%=[0,55-0,83]) (n=364)

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					- Entérocolite ulcéro-nécrosante (<stade 2 de Bell) - Hémorragie intra-ventriculaire (de tous grades et 3-4) - Leucomalacie périventriculaire - Durée d'hospitalisation - Bronchodysplasie pulmonaire - Malaise grave du nourrisson après le retour à domicile - Neutropénie - Hypertension artérielle	- Basses doses d'RHuEPO (≤ 500 UI/kg/sem) significatif (RR=0,52, IC95%=[0,41-0,66] (n=239) - Basses doses d'RHuEPO (≤ 500 UI/kg/sem) +hautes doses de fer (RR=0,5, IC95%=[0,31-0,79] (n=77) - Basses doses d'RHuEPO (≤ 500 UI/kg/sem) + basses doses de fer significatif (RR=0,53, IC95%=[0,4-0,7]) (n=162) - Volume total (ml/kg) reçu/enfant : réduction de 7ml/kg [-12,-3] (n=177) - Nombre de transfusions/enfant : réduction de 0,78 transfusions/enfant [-0,97, -0,59] (n=422) - Nombre de donneurs : réduction de 0,4 [-0,9, 0,1] non significatif (n= 145, 1 étude) - Pas de différence pour la mortalité, la rétinopathie (de tous grades et >2), sepsis, HIV de tous grades, LPV, BPD, malaise grave du nourrisson après la sortie, neutropénie, HTA, durée d'hospitalisation

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						<u>Conclusion</u> : Effet modeste sur la réduction du besoin transfusionnel sans diminution de l'exposition aux donneurs allogéniques (mais critère peu développé dans les études). Les auteurs proposaient de concentrer les innovations sur la réduction de l'exposition aux donneurs allogéniques la 1^{ère} semaine de vie potentialisée par un traitement tardif par RHuEPO <u>Commentaires</u> : - Suivi du neuro-développement à long terme non rapporté - Protocoles de transfusion sur seuils d'[Hb] et d'Ht variables selon les études - Coefficient d'hétérogénéité significatif pour le critère de jugement primaire - Transfusion préalable à l'inclusion
Aher et Ohlsson, 2006 (143)	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse	Evaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement précoce vs	A : essais randomisés en double aveugle (n=2)	Traitement par RHuEPO débuté ≤ 7 jours de vie (I) vs débuté de 8 à 28	<u>Primaire</u> : Besoin d'une ou de plus transfusions de CGR	<u>Primaire</u> : Pas de différence sur besoin de 1 ou plus de transfusions (RR=0,91, IC95%=[0,78-1,06])

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Niveau de preuve=1	(Cochrane)	tardif par RHuEPO sur la réduction des transfusions de CGR chez le prématuré de faible poids de naissance	P : enfants nés < 37 SA dont poids de naissance < 2 500 g inclus < 8 jours de vie (n=262)	jours de vie (C)	<u>Secondaires</u> : - Volume total (ml/kg) transfusé /enfant - Nombre de transfusions/enfant - Nombre de donneurs - Mortalité à la période néonatale - Rétinopathie (tous stades et ≥ 3) - Sepsis prouvé - Entérococolite ulcéro-nécrosante (<stade 2 de Bell) - Hémorragie intra-ventriculaire (de tous grades et 3-4) - Leucomalacie périventriculaire - Prise de poids - Thrombocytose - bronchodysplasie pulmonaire - Malaise grave du nourrisson après le retour à domicile - Hypertension	<u>Secondaire</u> : - Pas de différence sur le volume total transfusé, nombre de CGR transfusés, nombre de donneurs - Rétinopathie : 1) de tous stades (RR=1,4, IC95%=[1,05-1,86]) 2) ≥ 3 (RR=1,56, IC95%=[0,71-3,41]) - Pas de différence sur les autres critères secondaires <u>Conclusion</u> : Le traitement précoce par RHuEPO ne réduisait pas significativement le besoin transfusionnel par rapport au traitement tardif et augmentait le risque de rétinopathie. L'emploi de l'RHuEPO précoce ou tardif n'est actuellement pas recommandé <u>Commentaire</u> : Tous les enfants ont reçu de fortes doses de RHuEPO (750 à 1 250 UI/kg/sem) avec de fortes

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					artérielle	doses de fer

Tableau 68. Recommandations internationales sur l'usage de la RHuEPO chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2002 (1) France	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives.	L'utilisation de RHuEPO est recommandée dans la prévention de l'anémie du prématuré (Accord professionnel), principalement si le poids de naissance est < 1 000 g ou l'âge gestationnel < 34 SA selon les modalités suivantes : 1) Administration précoce (début entre le 3^{ème} et le 8^{ème} jour de vie) car l'effet de l'EPO sur [Hb] nécessite au moins 15 jours pour se manifester, 2) Dose de l'ordre de 750 UI/kg/semaine, répartie en 3 administrations par voie sous-cutanée, 3) A condition d'un apport entéral précoce de fer, débutant à 2 ml/kg/j de fer élément, et progressant jusqu'à 6 à 8 ml/kg/j au bout de 15 jours de traitement par EPO si la tolérance digestive le permet. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires afin d'évaluer la réduction du nombre de donneurs après traitement par EPO.
Gibson <i>et al.</i> , 2004 (3) Royaume-Uni	Transfusion Guidelines for neonates and older children	L'utilisation de la RHuEPO n'est pas recommandée compte tenu du fait qu'une réduction identique des besoins transfusionnels peut être obtenue par l'implantation institutionnelle d'un protocole de transfusion approprié.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8), Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	Utilisation de RHuEPO n'est pas recommandée, mais pourrait réduire le volume transfusé pour les anémies tardives (après 4 semaines) ; il n'y a virtuellement pas d'effet sur l'anémie précoce particulièrement chez l'enfant extrêmement malade et ventilé.

Tableau 69. Usage de la forme à libération prolongée de l'EPO (Darbepoïétine) chez le nouveau-né prématuré

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Warwood <i>et al.</i> , 2011 (144) Etats-Unis Niveau de preuve=3	Essai prospectif randomisé monocentrique-Etude pilote	Prévention de la suppression erythropoïétique post-transfusion par l'administration de darbepoïétine au cours de la transfusion tardive chez le prématuré de très faible poids de naissance	Prématurés de très petit poids de naissance de plus de 14 jours de vie présentant l'indication de transfusion	Injection de 10 µg/kg de darbepoïétine dans les 30 premières minutes de la transfusion (n=10) (I) vs pas d'intervention (n=10) (C)	Hématocrite, réticulocytes, [Hb] et lactates 1) 4 à 6 heures après transfusion 2) 18 à 24 heures 3) 60 à 82 heures 4) 7 à 10 jours	- 60% des participants avaient déjà reçu une ou plusieurs transfusions - Réduction du taux de lactates entre pré- et pos-transfusions dans les 2 groupes (I : 1,7 vs 1,3, p=0,03 C : 1,8 vs 1,5 p=0,44)-Cinétique de croissance des réticulocytes en post-transfusion dans groupe 1 vs décroissance dans groupe C - Entre 7 à 10 jours post-transfusion, augmentation significativement plus importante de l'hématocrite dans groupe I vs (12.4±2,8 vs 8,1±4,9, p=0,033) <u>Commentaires :</u> 1 seul participant/20 a reçu une nouvelle transfusion après celle de l'étude
Ohls <i>et al.</i> , 2013 (145) Etats-Unis Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé en double-aveugle 07/2008-05/2010	Evaluation du traitement par darbepoïétine chez le nouveau-né prématuré sur les besoins transfusionnels	Nouveau-nés prématurés de poids de naissance entre 500 et 1 250 g (n=102) Exclusion : -malformations congénitales sévères, trisomie 21 -HTA -convulsions -thromboses	3 groupes : 1) EPO 400UI/kg par voie sous-cutanée 3 fois/semaine (n=33) 2) Darbepoïétine 10 µg/kg par voie sous-cutanée 1 fois /semaine (et 2 doses de placebo SC 2 fois/semaine (n=33)	- Nombre et volume de transfusions - Nombre de donneurs différents - Quantification des prélèvements sanguins - Effets secondaires - Nombre de jours de	Caractéristiques maternelles et néonatales comparables Terme de naissance des enfants inclus ≤ 29SA Résultats combinés EPO et darbepoïétine : - Moins de transfusions /enfants : 1,2 vs 2,4, p=0,015 - Réduction du nombre de donneurs/enfants : 0,8 vs 1,2, p=0,044 - Réduction du volume transfusé sur l'ensemble de la population (p=0,041), mais pas sur la population des enfants transfusés (p=0,36)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			-maladie hémolytique	3) Placebo SC 3 fois/semaine (n=33) Durée de traitement : jusqu'à 35 SA ou plus précocement si sortie d'hospitalisation, transfert ou décès	ventilation - Durée d'hospitalisation - DBP, rétinopathie, anomalies cérébrales, PCA, ECUN, sepsis secondaire - Neutropénie - Thrombopénie	- % d'enfants non transfusés : Darbe 59%, EPO 52% vs placebo 38% (p=0,088) - Pas de différence sur ces paramètres entre EPO et Darbe - Réticulocytes et [Ht] plus élevés dans les groupes Darbe et EPO vs placebo (p=0,001) - Pas de différence sur la numération des PNN et des plaquettes - Ferritinémie plus élevée à J14 et J42 dans groupe placebo vs EPO/Darbe (p=0,003, p=0,002). EPO/Darbe réadaptation dose de fer en augmentant (Ferritinémie <50 à J14 : 6 vs 2, p=0,024) et J42 : n=12 vs 2, p<0,001) alors que baisse dans groupe placebo (Ferritinémie > 400 à J42, p= 0,045) - Pas de différence sur les morbidités et mortalité néonatales. ROP (tous stades et ≥2), HIV 3-4 <u>Conclusion :</u> Efficacité et innocuité identiques de la darbepoïétine en comparaison de l'EPO. En association avec protocole restrictif, réduction non significative du nombre d'enfants jamais transfusés. <u>Commentaires :</u> Protocole transfusionnel : 1) Hb≤10 ou [Ht]≤30% : ventilation assistée avec FiO₂≥40%

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						2) Hb$\leq$8 ou [Ht]$\leq$25% : ventilation assistée avec FiO₂$\leq$40% ou CPAP avec FiO₂$\geq$40% 3) Hb$\leq$7 ou [Ht]$\leq$20% si anémie symptomatique ou CPAP avec FiO₂$\leq$40% 4) Hb$\leq$6 ou [Ht] $\leq$18% si anémie asymptomatique avec rétic < 100000/mm³ Sortie de l'essai si neutropénie sévère (PNN<500/mm³), [Ht]>50% en dehors de la période post-transfusion avec des réticulocytes $\geq$ 200 000/mm³, thrombopénie (<50 000/mm³) ou thrombocytose (> 700 000/mm³), élévation de la créatinémie (>2,7 mg/dl), effet secondaire à l'injection (hypotension, rash), HTA (PAM>2DS), convulsions cliniques, thromboses Traitement adjuvant : fer (3 mg/kg 1 fois/sem IV tant que nutrition entérale < 60 ml/kg/j, puis 3 mg/kg/j per-os quand nutrition entérale $\geq$60 ml/kg/j, puis 6 mg/kg/j per-os quand alimentation> 120 ml/kg/j, puis apport ajusté sur ferritine sérique), folate (50 μg/j per-os), vitamine E CGR CPAD-1, leucodéplétés, irradiés 2 à 4 heures avant administration, durée de conservation maximale de 28 jours, don dédié

Synthèse

L'anémie du prématuré s'associe à un bas niveau plasmatique d'EPO. Ainsi, la motivation théorique de l'emploi d'EPO recombinante humaine chez le prématuré est la prévention et le traitement de l'anémie. En pratique, le principal objectif du traitement par RHuEPO chez le nouveau-né prématuré est de réduire, voire d'annuler les besoins de transfusions et le nombre de donneurs différents.

Les modalités de traitement par RHuEPO sont très variables selon les études sur la date de début de traitement (avant ou après 7 jours de vie), les doses administrées (plus ou moins 500 UI/kg/semaine) et la voie d'administration (intra-veineuse ou sous-cutanée), apportant une grande hétérogénéité dans les résultats des méta-analyses. Cependant, une diminution modérée des besoins transfusionnels (<1 transfusion/patient) semble constante, notamment à plus de 500 UI/kg/semaine associées à la supplémentation martiale et vitaminique adaptée.

Cette réduction de recours à la transfusion est principalement observable pour les transfusions tardives au-delà de la 3^{ème} semaine de vie, délai nécessaire à l'action de la RHuEPO. Cet élément explique probablement l'effet modeste de l'EPO, notamment chez les enfants extrêmes prématurés les plus vulnérables et les plus transfusés les premières semaines de vie pour optimiser l'oxygénation dans un contexte d'importante déplétion sanguine liée aux nombreux prélèvements veineux. En parallèle, les enfants nés après 29 SA et de plus de 1 000 g semblent être de meilleurs répondeurs à l'EPO, alors que leurs besoins transfusionnels sont plus faibles.

D'autre part, le recours au don dédié dans la pratique transfusionnelle a réduit l'exposition à différents donneurs allogéniques, effaçant l'effet bénéfique de l'EPO sur ce point. De plus, l'application de stratégies transfusionnelles restrictives réduit également l'effet propre de l'EPO sur les besoins transfusionnels.

Une association entre le traitement par RHuEPO débuté précocement (avant le 7^{ème} jour de vie) et la survenue de rétinopathie sévère ($\geq$ grade 3) a été mise en évidence (141, 146). Cette donnée remet en cause l'emploi de la RHuEPO dès la première semaine de vie. Cependant, ces résultats restent controversés (147).

L'emploi de la forme à libération prolongée de l'EPO (Darbepoïétine) chez le nouveau-né prématuré est actuellement en cours d'évaluation, mais semble une modalité intéressante d'administration chez le nouveau-né prématuré en réduisant le nombre d'injections nécessaires d'EPO. En effet, une injection de 10 µg/kg hebdomadaire a montré une efficacité et une innocuité identiques à la RHuEPO injectée 3 fois/semaine chez le nouveau-né prématuré né $\leq$ 29 SA, dans un essai contrôlé randomisé en aveugle de faible puissance. Le bénéfice de l'EPO associée à un protocole transfusionnel très restrictif repose, alors, sur la réduction du nombre d'enfants transfusés (Darbepoïétine 41%, EPO 48% vs placebo 62% ($p=0,088$)) avec un nombre moyen de transfusions sur l'ensemble de la population traitée par des stimulateurs de l'érythropoïèse à 1,2 contre 2,4 chez les sujets traités par placebo ($p=0,015$) (145).

Ainsi, la problématique future repose sur un objectif de « zéro transfusion ». Les stimulateurs de l'érythropoïèse, et notamment la Darbepoïétine, pourraient être un élément important à considérer dans ce contexte.

Actuellement, un groupe de travail au sein de la Société Française de Néonatalogie (SFN) synthétise toutes les données sur les effets de l'EPO chez le nouveau-né pour produire des recommandations sur son usage en néonatalogie pour la fin de l'année 2014.

Compte tenu des modifications des pratiques transfusionnelles et du développement des méthodes alternatives (clampage tardif du cordon ombilical) et des questionnements sur les bénéfices-risques de l'EPO, le groupe de travail n'émet pas de recommandations sur cette pratique qui mérite d'être réévaluée.

4.1.4 Supplémentation en fer

Tableau 70. Etudes évaluant l'effet de la supplémentation martiale par voie entérale sur les besoins en transfusions de CGR chez le nouveau-né prématuré non traité par RHuEPO

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Franz et al., 2000 (148) Allemagne Niveau de preuve=2	Essai randomisé prospectif 06/1996-06/1999	Evaluation d'une supplémentation martiale précoce par voie entérale	Nouveau-nés avec poids de naissance < 1 301 grammes	Supplémentation martiale PRECOCE par voie entérale débutée à 2 mg/kg/j dès que l'alimentation entérale ≥100 ml/kg/j. Dose augmentée à 4 mg/kg/j si [Ht]<30% (n=68) vs supplémentation martiale débutée à J61 à 2 mg/kg/j ou 4 mg/kg/j si anémie ferriprive diagnostiquée (n=65)	<u>Critères principaux :</u> 1) Ferritinémie à J61 2) Nombre d'enfants avec anémie ferriprive (Ferritinémie<12 µg/l + saturation de la transferrine<17 %+ augmentation du taux de réticulocytes de 50% 1 semaine après l'introduction du fer entéral) <u>Critères secondaires :</u> - Saturation de la transferrine - [Ht]	- Pas de différence sur âge gestationnel, PN et adaptation à la vie extra-utérine entre les 2 groupes - Début médian de la supplémentation martiale dans groupe précoce : 14 jours (7-61) - Pas de différence sur HIV et ECUN. Tendance à plus de BDP (14,3% vs 25,3%) et de ROP sévère (2,2% vs 11,4%) dans le groupe supplémentation tardive - Anémie ferriprive moins fréquente dans groupe supplémentation précoce 14,7% (10/68) vs 40% (26/65) (p=0,0009) - Réticulocytes à J61 plus élevés dans le groupe supplémentation précoce : 323 vs 254 (p=0,023) - Augmentation des réticulocytes dans la semaine suivant le début du fer entéral présent uniquement dans le groupe supplémentation tardive : 0 vs 10 (p=0,0005) - Volume transfusé plus faible dans le groupe supplémentation précoce : - 39,5 ml/kg vs 54,1 ml/kg (p=0,027) - Après J14 15,8 ml/kg vs 31,7 ml/kg (p=0,0014) - % d'enfants transfusés après J14 plus faible dans groupe supplémentation précoce : 43% vs 68% (p=0,0052) - Enfants non transfusés après J14, ferritinémie à J61 plus élevée dans groupe supplémentation précoce (médiane 33,5 µg/L vs 23 µg/L, p<0,05) ainsi que la

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
					- Réticulocytes - Volume corpusculaire moyen et Hb à J61 - Nombre d'enfants requérant une transfusion à J14 et J68 - Volume transfusé à J14 et J68	saturation de la transferrine (29% vs 22,5%, p<0,02) - Apport de fers entéraux pendant les 61 premiers jours : 181,7±55,7 mg/kg vs 52,4±29,8 mg/kg <u>Commentaires :</u> - Pas de traitement par EPO - Alimentation par lait de mère enrichi ou formule pour prématuré avec 12 mg/l de fer. Apport protéique à 3,5-4 g/kg/j et apports énergétiques à 500-550 kJ/kg/j - Protocole transfusionnel : [Ht] < 40% si ventilation assistée avec FiO₂>25%, si ≤ J7 et PN< 1 000 g, si cardiopathie cyanogène, si choc septique, si ECUN [Ht]<30% si ventilation assistée avec FiO₂< 26%, si VS avec FiO₂>25%, si VS avec symptômes [Ht]<21% si anémie asymptomatique
Arnon et al., 2007 (149) Israël Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé bicentrique 06/2004-09/2005	Efficacité et innocuité de l'administration de fer par voie entérale chez le prématuré	Nouveau-nés prématurés ≤ 32 SA et nourris à plus de 100 ml/kg/j avec du lait maternel Exclusion : - Enfants nourris avec une formule pour prématurés avec 12,2 mg/l de fer	Traitement par fer par voie entérale à 5 mg/kg/jour dès J14 (I) (n= 32) vs à J28 (C)(n=36)	- Fer sérique, ferritine, récepteur soluble de la transferrine, Hb à J15, J28 et 8 semaines de vie - ROP, ECUN, Sepsis, LPV, BDP	- 11 enfants ont nécessité une transfusion de CGR après J14 : 1 (2,8%) dans le groupe supplémenté dès J14, et 10 (21,3%) dans le groupe dont la supplémentation a été débutée à J28 (p=0,045) - Pas de différence entre les 2 groupes sur les caractéristiques néonatales (âge gestationnel, poids de naissance, ratio M/F, transfusions de CGR avant J14 et spoliation sanguine liée aux prélèvements veineux). - A J28, le groupe supplémenté depuis J14 a une Hb plus élevée que le groupe non supplémenté (10,6±0,5 vs 9,7±0,2, p<0,001). - A 8 semaines de vie, paramètres en faveur de la supplémentation précoce : Hb : 9±0,1 vs 7,4±0,7 (p<0,001) Réticulocytes : 285±48 vs 175±29 (p<0,05)

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			- Malformations congénitales majeures - Maladies hémolytiques - Syndrome transfuseur-transfusé - Pathologies aiguës nécessitant l'arrêt du fer entéral plus de 4 jours			Fer sérique : 59±20 vs 42±18 (p<0,05) Férritinémie : 46±20 vs 30±12 (p<0,05) - Pas de différence sur les morbidités néonatales entre les groupes supplémentés <u>Commentaires</u> : Pas d'EPO

Tableau 71. Intérêt de la supplémentation martiale chez le nouveau-né de 2 à 2,5 kg de poids de naissance

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Berglund et al., 2010 (150) Suède Niveau de preuve=2	Essai randomisé contrôlé en double-aveugle multicentrique (n=2) 03/2004-06/2007	Intérêt sur l'[Hb] et le statut martial à 6 mois et innocuité d'une supplémentation en fer de 1 ou 2 mg/kg/j vs placebo de 6 semaines à	Nouveau-nés pesant de 2 000 à 2 500 g à la naissance Non-inclusion: de - Suspicion pathologie associée	2 mg/kg/j de fer (3,7 mg/L) per-os en 2 prises quotidiennes (n=82) vs 1 mg/kg/j de fer per-os (n=78) vs placebo (n=83) de 6	A 6, 12, 19 semaines et 6 mois : - Données anthropométriques - [Hb], volume corpusculaire moyen	- Age gestationnel de 31 à 41 SA - Réduction de l'incidence de l'anémie à 6 mois : 1,2% vs 6,5% vs 14,5% (p=0,004) - Réduction de la carence martiale à 6 mois : 3,8% vs 9,5% vs 35,8% (p<0,001) - Augmentation de la ferritinémie : 49,3 vs 34 vs 18,6 µg/L (p<0,001) et de la saturation de la transferrine : 23,1 vs 19,9 vs 14% (p<0,001) - Effet plus marqué chez les enfants strictement

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
		6 mois	- Maladie chronique - Transfusion de CGR préalable à l'inclusion - Supplémentation en fer préalable à l'inclusion Exclusion : - [Hb] <9g/L à 6 semaines - Maladie hématologique	semaines à 6 mois de vie	(VCM) - Ferritinémie - Transferrine sérique - Fer sérique - CRP	allaités - Apport moyen de fer :1,78±0,62 mg/kg/j vs 0,95±0,38 mg/kg/j vs 0,32±0,32 mg/kg - Interaction entre la prématurité et l'[Hb] à 6 mois (p=0,028) - Pas de différence sur les paramètres de croissance à 6 mois entre les groupes - Analyse ajustée sur la ferritinémie initiale : impact sur la croissance du périmètre crânien des enfants ayant une ferritinémie initiale<105µg/L - Apport de 0,25 mg/kg/j de fer serait suffisant pour prévenir l'anémie par carence martiale et de 1 mg/kg/j pour prévenir la carence martiale <u>Commentaires :</u> - Définition de l'anémie : <9g/dl à 6 semaines, <9,5 g/dl à 12 semaines et <10,5 g/dL à 6 mois - Définition carence martiale à 6 mois : association ≥ 2 des 4 indicateurs suivants : Ferritinémie<12µg/L, VCM < 71fl, saturation de la transferrine<10%, récepteur de la transferrine>11µg/L - Problème de compliance au traitement n=62 (23%) - Pas de différence sur la proportion d'enfants alimentés au lait artificiel ou maternel dans chaque groupe quel que soit l'âge.

Tableau 72. Méta-analyse évaluant l'effet de la supplémentation entérale en fer du nouveau-né prématuré sur le développement neuro-cognitif, la croissance et le statut en hémoglobine et en fer les premiers mois de vie

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Mills et Davies, 2012 (151) Niveau de preuve=2	Revue systématique de la littérature- Méta-analyse- Méthodologie Cochrane	Effet de la supplémentation martiale par voie entérale sur la croissance et le neuro-développement des nouveau-nés prématurés	Essais randomisés contrôlés et quasi-randomisés (n=26). Exclusion des études en cross-over Nouveau-nés nés < 37 SA et ayant un poids de naissance < 2 500 g (n=2726)	1) Supplémentation entérale ≥ 1 mg/kg/j de fer vs aucune ou < 1mg/kg/j 2) Hautes vs faibles doses de fer par voie entérale	<u>Primaires</u> : - Neuro-développement - Croissance à 1, 2 et 5 ans <u>Secondaires</u> : - Hb à 6-8 semaines de vie, 3-4 mois, 6-9 mois et 12 mois - Ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine à 6-8 semaines de vie, 3-4 mois, 6-9 mois et 12 mois - Anémie sévère (Hb< 8g/dl ou [Ht]<25%) - Mortalité - BDP (O ₂ à 36 sem corrigée) - Rétinopathie du prématuré (≥ stade 3 ou de tous stades)	1) Supplémentation entérale vs pas de supplémentation : - pas de donnée sur le neuro-développement ultérieur - croissance : pas de différence significative sur le poids, la taille et le périmètre crânien à 12 mois - Hémoglobine a) à 6-8 semaines (n=16) : pas de différence sur l'ensemble de la méta-analyse (Diff : 1,4g/dl [-0,2 à 3,1]). Effet bénéfique de la supplémentation orale en fer dans le sous-groupe des enfants allaités au lait de femme partiellement ou totalement (Diff 4,1 g/dl IC 95%[0,6-7,7]) b) à 3-4 mois (n=5) : pas de différence c) à 6-9 mois (n=2) : effet bénéfique de la supplémentation orale en fer (Diff 6,6 g/dl IC95% [3,1-10,1] (grande hétérogénéité) avec de meilleurs résultats si supplémenté à 2 vs 1 mg/kg/j d) à 12 mois Suivi de 6 à 18 mois Pas de différence sur la croissance - Réserve en fer (ferritinémie) a) à 6-8 semaines de vie (n=8) : pas de différence sur la ferritinémie (Diff 26.9 mcg/L IC95%[-0.83, 54.6]) b) à 3-4 mois de vie (n=3): ferritinémie plus élevée dans le groupe supplémenté en fer (Diff -4.14 IC 95% [-5.9, -

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					- ECUN - Sepsis - Intolérance digestive nécessitant une suspension de l'alimentation entérale - Durée d'hospitalisation initiale - Ré-hospitalisation lors de la 1^{ère} année de vie	2.3]) c) à 6-9 mois de vie (n=3) : ferritinémie significativement plus élevée avec 2 mg/kg/j de fer vs placebo (Diff 30.7 mcg/L IC95% [30,31.4]) et avec 1 mg/kg/j de fer vs placebo (Diff 15.4 mcg/L IC95% [14.8,16]) d) à 12 mois de vie (n=1) : pas de différence. - Anémie sévère : pas de données suffisantes - Analyse en sous-groupes : a) pas de données comparatives selon mode d'alimentation (soit enfants allaités artificiellement soit allaitement maternel partiel ou exclusif selon les études) b) âge au commencement de la supplémentation (< ou > 28 jours de vie) : pas de différence à 6-8 semaines de vie. [Hb] plus élevée dans le groupe supplémentation tardive vs placebo à 3-4 mois de vie (Diff 5.6 g/dL IC95% [1,4-9,8]) c) doses quotidiennes ($\leq$ 2 mg/kg/j vs > 2 mg/kg/j) en faveur d'une supplémentation à faibles doses sur [Hb] avec à 6-8 semaines de vie faibles doses (Diff 3.9 g/L; 95% CI 1,5 à 6,3) et hautes doses (Diff -0.76 g/L; 95% CI -3.0 to 1.5) et à 3-4 mois de vie, faibles doses (Diff 4.0 g/L; 95%CI 0.85 to 7.2) et hautes doses (Diff -0.15 g/L; 95% CI -4.2 to 3.9) d) Durée de traitement ($\leq$6 mois ou >6 mois): pas de données exploitables e) catégories pondérales ($\leq$1 500 g vs >1 500 g) : bénéfice pour enfants pesant >1 500 g à la naissance sur [Hb] à 3-4 mois de vie (n=5) : $\leq$ 1 500 g WMD 1.0 g/L;

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						95% CI -2.9 to 4.8) > 1 500 g (Diff 3.5 g/L; 95% CI 0.3 to 6.8) mais pas à 6-8 semaines (n=8) : ≤ 1 500 g (Diff -0.42 g/L; 95% CI -4.3 to 3.4); > 1 500 g (Diff 0.77 g/L; 95%CI -1.2 to 2.7) 2) Début de supplémentation précoce vs tardive (n=4) : - Neuro-développement (n=1) : pas de différence à 5 ans. Cependant, plus forte proportion d'enfants avec mauvais développement dans groupe supplémentation tardive (35% vs 17%, p=0.02) - [Hb] (n=2) : plus élevée dans le groupe supplémentation précoce (Diff 1.7 g/L; 95% CI 1.4 to 2.0) à 6-8 semaines de vie. Pas de différence à 6-9 mois (n=1) - Ferritinémie : plus élevée à 6-8 semaines de vie (n=1) (Diff 25.0 mcg/L; 95% CI 16.9 to 33.1). Pas de données ensuite. 3) Basses vs hautes doses de fer : Pas de données suffisantes sur le neuro-développement et la croissance [Hb] (n=2) : pas de différence à 6-8 semaines (Diff - 1.4 g/L; 95% confidence interval -8.2 to 5.4), discret bénéfice des fortes doses à 3-4 mois (Diff 4.49 g/L; 95% CI 0.84 to 8.13)> Pas de différence ensuite. 4) Durée de traitement : peu de données dans la littérature. Bénéfice modeste du trait prolongé à 6-9 mois (Diff 5.7 g/L; 95% CI 0.5 to 10.9) <u>Commentaires</u> : Hétérogénéité des doses administrées, du début et de la durée de traitement et de la comparaison des

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						groupes (fer vs placebo ou pas de supplémentation, hautes vs basses doses)

Synthèse et proposition de recommandations :

Les facteurs de risque associés à la carence martiale chez le nouveau-né et le nourrisson sont la prématurité, le faible poids de naissance (2 500 g), l'hypertension et le diabète maternel en cours de grossesse, l'allaitement maternel exclusif et le traitement par stimulateurs de l'érythropoïèse (152).

L'intérêt de la supplémentation en fer du nouveau-né a été démontré par de nombreuses études sur les paramètres évaluant les réserves en fer ainsi que sur l'hémoglobine la première année de vie (151, 153). D'autres effets bénéfiques de l'absence de carence martiale sur la croissance et le neuro-développement ont été décrits chez le jeune enfant. Cependant, la grande hétérogénéité des études ne permet pas actuellement de statuer avec un niveau de preuve élevé sur l'âge de début, la durée de traitement et les doses à administrer (151, 153).

Chez le nouveau-né prématuré, la carence en fer est physiologique compte tenu de la constitution des réserves fœtales au 3^{ème} trimestre de grossesse, des prélèvements sanguins nombreux et du fort potentiel de croissance. En parallèle, les stimulateurs de l'érythropoïèse tels que la rHuEPO ou la Darbepoïétine nécessitent une supplémentation en fer à de fortes doses (jusqu'à 10 mg/kg/j) et le plus précocement possible pour s'avérer efficaces. Dans ce contexte, l'emploi de formes injectables de fer a été utilisé malgré des réserves sur leur innocuité notamment comme agent pro-oxydant (152).

De plus, l'administration de fortes doses de fer par voie entérale (≥ 8 mg/kg/j) pourrait se révéler peu efficace compte tenu d'une absorption saturable et de l'inhibition de l'absorption de la vitamine E également essentielle au mécanisme de l'érythropoïèse.

En dehors du traitement par stimulateurs de l'érythropoïèse, une supplémentation en fer par voie entérale dès la seconde semaine de vie si la tolérance alimentaire le permettait (>100 ml/kg/j) plutôt qu'à 1 (149) ou 2 (148) mois de vie a montré un effet bénéfique sur les besoins transfusionnels du nouveau-né grand prématuré (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, $p=0,0014$ (148) et réduction du nombre d'enfants transfusés après J14 dans l'étude d'Arnon *et al.* de 21,3% à 2,8%, $p=0,045$ (149)). Les doses employées dans ces études allaient de 2 à 5 mg/kg/j sans précision sur la durée de traitement. L'adaptation de doses était réalisée selon la valeur de la ferritinémie.

L'ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepathology and Nutrition) propose l'instauration d'une supplémentation martiale entérale entre la 2^{ème} et la 6^{ème} semaine de vie chez le nouveau-né prématuré (entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine de vie pour l'extrême prématuré) à la dose de 2 à 3 mg/kg/j sans dépasser 5 mg/kg/j compte tenu des risques potentiels liés à une surcharge en fer, notamment sur la survenue de rétinopathie du prématuré. Cette supplémentation est à poursuivre jusqu'à 6 mois d'âge de vie corrigé, voire 1 an selon le régime alimentaire de l'enfant (154).

La supplémentation orale en fer des nouveau-nés pesant de 2 000 à 2 500 g à la naissance de 6 semaines à 6 mois de vie s'est révélée efficace dans la prévention de l'anémie ferriprive à 6 mois de vie notamment chez les enfants nourris au lait maternel et ceux nés prématurés (150). Cet effet était observé pour de faibles doses de fer (1 à 2 mg/kg/j).

Proposition de recommandation :

C	La supplémentation en fer par voie entérale est recommandée chez le nouveau-né né après 32 semaines d'aménorrhée et pesant moins de 2 500 grammes à la naissance, notamment en cas de naissance prématurée et d'allaitement maternel exclusif. La dose recommandée est de 2 mg/kg/j de 6 semaines à 6 mois de vie. Concernant le nouveau-né de moins de 32 semaines d'aménorrhée de terme de naissance, le début de la supplémentation en fer par voie entérale est recommandé dès la deuxième semaine de vie et dès que l'alimentation entérale est de plus de 100 ml/kg/j. La supplémentation en fer est recommandée à la dose de 2 à 3 mg/kg/j jusqu'à l'âge corrigé de 6 mois voire 1 an selon le régime alimentaire de l'enfant.
AE	Il est recommandé de suspendre la supplémentation martiale pendant 15 jours après la réalisation d'une transfusion de CGR.

4.2 Exsanguino-transfusion (EST) pour traiter l'ictère néonatal

4.2.1 Immunoglobulines polyvalentes

Tableau 73. Méta-analyses publiées depuis 2002 évaluant l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes dans la maladie hémolytique sévère iso-immune du nouveau-né

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Alcock et Liley, 2002 (155) Niveau de preuve=1	Revue systématique de la littérature. Méta-analyse (Cochrane)	Evaluer l'efficacité des immunoglobulines intra-veineuses pour réduire le recours à l'exsanguino-transfusion (EST) dans l'ictère hémolytique	A : Essais randomisés ou quasi-randomisés (n=3) P : Nouveaux-nés avec une maladie hémolytique isoimmune (n=189)	Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses administrées en préventif ou curatif d'un ictère hémolytique isoimmun prouvé (I) vs pas d'intervention ou placebo (C)	Efficacité : - Proportion d'enfants pour lesquels recours à une ou plusieurs EST - Nombre d'EST/enfant - Taux maximal de bilirubine - Elévation absolue dans les 24 et 48 heures - % de changement de la bilirubine dans les 24 et 48 heures - Durée d'hospitalisation	- Réduction du recours à l'EST (RR=0,28 (95% CI 0,17 to 0,47), RD - 0,37 (ic95%=[0,49--0,26]), nombre nécessaire à traiter=2,7 (IC95%=[2,0 -3,8]) que ce soit lié à une immunisation rhésus (RR=0,23, IC95%=[0,12-1,43] ou ABO (RR=0,38, IC95%=[0,16-0,87]) - Diminution du nombre d'EST/enfant de -0,52 [-0,7,-0,35] - Pas de différence sur les besoins transfusionnels < 1 semaine ou ≥ 1 sem, mais faible puissance

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
					- Recours à la transfusion de CGR dès la première semaine et/ou au-delà - Nombre de transfusions/enfant - Incidence de la perte auditive - Incidence de l'ictère nucléaire - Incidence de la paralysie cérébrale Innocuité : - Mortalité - Effets secondaires nécessitant l'interruption de la thérapeutique	- Pas de différence sur la bilirubine max. - Pas de conclusion sur la durée de la photothérapie - Réduction de la durée d'hospitalisation (-23,5 h [-37,7,-9,3]) - Pas d'effets secondaires significatifs <u>Conclusion :</u> Effet bénéfique sur la réduction de l'EST mais faible puissance et peu d'études méthodologiquement correctes. Ne peut pas être recommandé <u>Commentaires :</u> - Variabilité dans les indications de photothérapie et d'EST - Etudes de faible puissance
Gottstein et Cooke, 2003 (156)	Revue systématique de la littérature.	Effet des immunoglobulines post-natales dans	A : Essais randomisés ou quasi-	Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses	- Nombre d'EST/ enfant et nombre total	- Réduction du recours à l'EST (RR=0,28 (IC95%=[0,17-0,47]), RD=0,37,

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
Royaume-Uni Niveau de preuve=1	Méta-analyse	l'anémie hémolytique du nouveau-né	randomisés (sélection des mêmes études que (155)) P : Nouveaux-nés avec une maladie hémolytique isoimmune (n=189)	administrées en préventif ou curatif d'un ictère hémolytique isoimmun prouvé (I) vs pas d'intervention ou placebo (C)	- Nombre de transfusions/enfant et nombre total - Durée de photothérapie - Durée d'hospitalisation - Effets secondaires	IC95=[-0,49/-0,26]), nombre nécessaire à traiter 2,7 (IC95%=[2,0-3,8). Hétérogénéité non significative - Réduction du nombre d'enfants bénéficiant d'une EST (RR=0,22, IC95%=[0,08-0,61]), RD -0,15, IC95%=[-0,24/-0,06]) - Réduction de la durée d'hospitalisation (diff -1.06 (IC95%=[-1,65/-0,46]) mais hétérogénéité significative - Réduction de la durée de photothérapie (Diff -0,87, IC95%=[-1,37/-0,37] (n=189)) - Augmentation des transfusions de CGR pour anémie tardive (RR=8,0 (IC95%=[1,03-62,2]), RD 0,07 (IC95%=[0,01-0,14]), mais limite de la significativité - Pas de différence sur les effets secondaires <u>Commentaires :</u> - Variabilité dans les indications de photothérapie et d'EST - Peu d'études, peu

Auteur, année, référence	Type d'étude	Objectif	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires (limites, biais)
						puissantes - Pas de conclusion sur le nombre de doses et dosage (0,5 à 1 g/kg, 1 ou plusieurs fois)

Tableau 74. Etudes publiées depuis 2002 évaluant l'effet des immunoglobulines polyvalentes dans la maladie hémolytique sévère iso-immune du nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Miqdad et al., 2004 (157) Arabie Saoudite Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé 2000-2002	Effet des immunoglobulines polyvalentes sur la réduction de l'EST dans l'allo-immunisation ABO	Nouveau-nés avec hyperbilirubinémie liée à une allo-immunisation ABO avec test de Coombs direct positif Exclusion : - Petit poids de naissance - Anémie hémolytique d'autre origine - Morbidités néonatales autres - Malformations congénitales	Photothérapie+ Immunoglobulines polyvalentes (n=56) (I) vs Photothérapie + EST (n=56) (C)	- Nombre d'enfants nécessitant EST - Durée de séjour hospitalier - Durée de photothérapie - Transfusion CGR - Effets secondaires	- Réduction significative d'enfants bénéficiant d'EST (4/56 (I) vs 16 /56(C), p=0,007) - Durée de séjour identique (p=0,63) - Réduction de la durée de photothérapie (3,848± 1,21 jours vs 4,402 jours, p=0,036) - Aucun enfant n'a nécessité de transfusions dans les 2 groupes - Pas d'effets secondaires rapportés - Plus d'EST pour allo-immunisation anti-B vs anti-A chez (C) (p<0,001) <u>Conclusion :</u>

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						Les immunoglobulines polyvalentes étaient efficaces dans la prévention de l'EST pour ictère induit par allo-immunisation ABO et sont bien tolérées <u>Commentaires :</u> - Indication de : Photothérapie : augmentation de la bilirubinémie totale de plus de 8,5 µmol/L/h ou taux sup à 170 à 12 heures, 204 à 18 heures et 238 µmol/L à 24 heures Immunoglobulines(I) ou EST (C) : augmentation de la bilirubinémie totale de plus de 8,5 µmol/L/h - EST traitement « rescue » pour les 2 groupes si bilirubine totale ≥ 340 µmol/L - Dose d'immunoglobulines unique de 0,5 mg/kg IV sur 4 heures - Transfusion standard pour anémie tardive avec [Hb]<7 g/dL - 10/20 enfants ayant bénéficié de l'EST ont présenté un sepsis prouvé dans les suites

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
Nasseri et al., 2006 (158) Iran Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé monocentrique 10/2003-10/2004	Efficacité des immunoglobulines à réduire le recours à l'EST dans l'allo-immunisation ABO et rhésus	Nouveau-nés avec hyperbilirubinémie liée à une allo-immunisation ABO ou rhésus	Photothérapie+ immunoglobulines (0,5 mg/kg, 3 doses à 12 heures d'intervalle) (n=17) (I) vs photothérapie seule (n=17) (C)	- Recours à l'EST - Durée de photothérapie - Durée d'hospitalisation	- Réduction du recours à l'EST - Diminution de la durée de photothérapie - Diminution de la durée d'hospitalisation - Effet immunoglobulines meilleur dans allo-immunisation rhésus et non significatif dans allo-immunisation ABO - Anémie tardive plus fréquente (11,8% vs 0%) mais pas de manière significative <u>Commentaires :</u> Hyperbilirubinémie définie sur une augmentation de la bilirubinémie >0,5 mg/dL/h -indication EST : bilirubinémie 20 mg/dL ou une augmentation >1 mg/dL/h
Elalfy et al., 2011 (159) Egypte Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé contrôlé 03/2009-01/2010	Comparaison de 0,5 mg/kg vs 1 mg/kg d'immunoglobulines polyvalentes à 12 heures de vie dans le contexte de l'allo-immunisation rhésus	Nouveau-nés > 38 SA avec allo-immunisation rhésus prouvée avec test de Coombs positif et sans administration d'anti-D à la mère avec bilirubinémie > 0,5mg/dL/heure ou indication photothérapie	Photothérapie + administration de 0,5 mg/kg (n=25) (I1) vs 1 mg/kg (n=15) (I2) d'immunoglobulines polyvalentes à 12 heures vs photothérapie seule (n=50) (C)	- Taux de bilirubine totale sérique - Recours à l'EST - Durée de photothérapie - Durée d'hospitalisation	- Réduction significative du taux de bilirubine (I1+I2) à 24, 48 et 96 heures (p<0,0001, p<0,0001, p<0,03). Pas de différence entre I1 et I2 - Réduction significative de la durée de photothérapie (I1+I2 :52,8±12,39 h vs C : 84±12,12 h, p<0,0001). Pas de

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			dans les premières 12 heures de vie Exclusion : -indication EST dans les 12 premières heures de vie -asphyxie périnatale -sepsis néonatal -hématomes à la naissance		n	différence entre I1 et I2 - Réduction significative de la durée d'hospitalisation (I1+I2 :3,25±0,71 jours vs C : 4,72±0,78 jours, p<0,001). Pas de différence entre I1 et I2 - Réduction significative de la proportion d'enfants bénéficiant EST (I1+I2 :5% vs C :22%, p=0,03) Pas de différence entre I1 et I2 - Pas d'effets secondaires rapportés <u>Commentaires :</u> - EST indiqué si augmentation de la bilirubinémie > 1g/dL/h - Traitement non administré en aveugle avec possibilité de changement de groupes sur avis des parents - Pas de transfusion <i>in utero</i> ou d'immunoglobulines anténatales
Smits-Wintjens <i>et al.</i> , 2011 (160) Pays-Bas Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé contrôlé en double-aveugle monocentrique 2006-2010	Effet des immunoglobulines prophylactiques sur le recours à l'EST dans l'allo-immunisation rhésus	Nouveau-nés nés >35 SA présentant une allo-immunisation rhésus Exclusion -asphyxie périnatale -allo-immunisation autre que rhésus ou c	Photothérapie + immunoglobulines intraveineuses (0,75 g/kg iv sur 5 à 6 heures) dont le début de l'injection se situe dans les 4 premières heures de vie (n=41) (I) vs photothérapie +	<u>Primaires :</u> -proportion d'EST -nombre d'EST/enfant <u>Secondaires :</u> -durée de la	- Pas de différence sur la durée de photothérapie (p=0,34) - Pas de différence sur le recours à l'EST (17% vs 15%, p=0,99) - Pas de différence sur la bilirubinémie max.(p=0,52) - Stratification sur transfusion

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
			-allo-immunisation rhésus ou c non incluse à 4 heures de vie -refus parental	placebo (n=39) (C) Stratification sur de antécédent de transfusion <i>in utero</i>	photothérapie -durée d'hospitalisation -bilirubinémie maximale -besoins de transfusions de CGR les 3 premiers mois de vie	intra-utérine : pas de modification des résultats - Besoin de transfusions de CGR identiques (83% vs 87%, p=0,76) avec un nombre moyen de transfusions de 2 dans chaque groupe <u>Conclusion :</u> Le traitement prophylactique par immunoglobulines ne diminuait pas le recours à l'EST dans l'allo-immunisation rhésus <u>Commentaires :</u> - Indication EST : 1) Bilirubinémie supérieure aux seuils 2) >0,5 mg/dL/h malgré photothérapie intensive 3) Signes cliniques d'encéphalopathie hyperbilirubinémique - Calcul de nombre de sujets à inclure fait sur proportion d'EST dans le service en 2005-2006=30% (au cours de l'étude) - Intensité photothérapie 12 à 20 μ W/cm/nm (groupe

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						contrôle =15%) - 66% des enfants ont eu une transfusion <i>in utero</i>
Santos <i>et al.</i> , 2012 (161) Brésil Niveau de preuve=2	Essai prospectif randomisé contrôlé en double aveugle monocentrique 04/2006-06/2009	Effet du traitement par immunoglobulines sur la réduction du recours à l'EST dans le contexte d'allo-immunisation rhésus traitée par photothérapie haute intensité	Enfants présentant une allo-immunisation rhésus prouvée, nés >32 SA Exclusion : - Naissance <32 SA - Anasarque - Instabilité hémodynamique - Asphyxie périnatale - Refus parental	Photothérapie haute intensité (>30IW/cm ² /nm) + administration IV sur 2 heures dans les 6 premières heures de vie, soit de 0,5 mg/kg d'immunoglobulines (n=46) (I), soit de placebo (n=46) (C)	<u>Primaire</u> : Besoin d'EST <u>Secondaires</u> : - Bilirubine maximale - Durée de photothérapie - Durée d'hospitalisation - Effets secondaires	- Pas de différence entre les groupes sur le recours à l'EST (6 vs 7, p=0,765) - Pas de différence sur tous les autres critères secondaires - Pas de différence chez les enfants, qu'ils aient eu ou non une transfusion intra-utérine <u>Conclusion</u> : Les immunoglobulines prophylactiques ne réduisaient pas le recours à l'EST chez les enfants présentant une allo-immunisation rhésus traités précocement par photothérapie haute intensité <u>Commentaires</u> : - Indication EST : bilirubinémie totale > 340 µmo/L (20mg/dL) ou augmentant 8,5 µmol/L/h (0,5 mg/dL/h) malgré photothérapie - Proportion d'EST sur l'ensemble des participants =

Auteur, année, référence, pays	Type d'étude	Objectif	Population	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement retenus	Résultats et signification Commentaires
						14,1% (13/92)

Tableau 75. Recommandations internationales concernant l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes dans la maladie hémolytique sévère du nouveau-né

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la Recommandation
American Academy of Pediatrics, 2004 (109) Etats-Unis	Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation	Dans l'anémie hémolytique iso-immune, l'administration de gamma-globulines (0,5 à 1 g/kg sur 2 heures) est recommandée si la bilirubine totale sérique continue à augmenter malgré la photothérapie ou si la bilirubine totale sérique est proche des seuils d'exsanguino-transfusion dans un intervalle de 2 à 3 mg/dL (soit 35 à 51 $\mu\text{mol/l}$). Si besoin, cette dose peut être renouvelée au bout de 12 heures (recommandation grade B).
National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010 (110) Royaume-Uni	Neonatal jaundice. Clinical guideline	L'utilisation des immunoglobulines intra-veineuses (500 mg/kg sur 4 heures) comme traitement adjuvant à la photothérapie multiple continue en cas d'hémolyses liées à une allo-immunisation rhésus ou ABO est possible quand la bilirubinémie sérique continue à augmenter $\geq 8,5 \mu\text{mol/l/heure}$.
National Users' Board Sanquin Blood, 2011 (8) Pays-bas	Blood Transfusion Guidelines	L'emploi en routine des immunoglobulines intra-veineuses pour le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né n'est pas recommandé.

Synthèse et propositions de recommandation

Les études rapportant l'effet des immunoglobulines polyvalentes dans la prévention de l'exsanguino-transfusion pour les ictères hémolytiques sévères liées à une cause allo-immunitaire sont contradictoires dans leurs résultats. Les méta-analyses publiées en 2002 et 2003 notent une réduction du nombre d'exsanguino-transfusions après immunoglobulines, mais ne concluent pas à leur supériorité par rapport au placebo compte tenu de la qualité méthodologique médiocre des études incluses (protocoles d'administration différents, faibles puissances) (155, 156). Les essais publiés cette dernière décennie montrent un bénéfice (157-159), puis plus récemment une absence d'effet sur la nécessité d'exsanguino-transfusion (160, 161). Ces différences pourraient être liées à des gestions thérapeutiques différentes avec la réalisation de transfusions intra-utérines et l'utilisation de systèmes de photothérapie intensive plus performants.

En plus de leur efficacité inconstante sur la réduction de recours à l'exsanguino-transfusion dans les études publiées, la survenue d'entérocolites ulcéro-nécrosantes sévères chez des nouveau-nés prématurés et à terme dans les suites de l'administration d'immunoglobulines polyvalentes dans cette indication oblige à la plus grande prudence quant à la généralisation et à la recommandation de leur emploi pour traiter l'hyperbilirubinémie néonatale sévère associée aux allo-immunisations en cas d'échec de la photothérapie intensive (162-164).

Les recommandations américaines et, de manière plus nuancée, les recommandations britanniques valident l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes en cas de poursuite de l'ascension de la bilirubine totale sérique malgré un traitement optimal par photothérapie intensive, mais pas en prophylaxie (109, 110).

Proposition de recommandation :**AE**

Le rapport bénéfice/risque des traitements par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse pour la prévention de l'exsanguino-transfusion ne permet pas de les recommander dans cette indication.

Annexe 1. Méthode de travail

► Méthode Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- La participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- La transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- L'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- La gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- Un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- Une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- Un organisme d'assurance maladie ;
- Une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toute RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC) et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- De veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- D'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- La composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;

- L'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- Des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- Des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- Et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des

spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Comité de validation des recommandations de bonne pratique pour avis et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

Annexe 2. Recherche documentaire

Méthode de recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le Comité d'organisation et a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2001 à août 2013. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014.

Sources

Les sources suivantes ont été interrogées :

- Pour la littérature internationale : la base de données Medline ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation technologique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Stratégies de recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Transfusion de globules rouges			
Néonatalogie – Recommandations		01/2001 – 08/2013	28
Etape 1	(infant, newborn OR fetus)/de OR (infant* OR fetus OR neonat*)/ti		
ET			
Etape 2	erythrocyte transfusion/de OR ((red blood cell* OR erythrocyte* OR rbc) AND transfus*)/ti OR exchange transfusion, whole blood/de		
ET			
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Health Planning Guidelines)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt		
Néonatalogie – Méta-analyses et revues systématiques		01/2001 – 08/2013	14
Etape 1 ET Etape 2			
ET			
Etape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR Meta-Analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so		
Néonatalogie – Essais contrôlés randomisés		01/2001 – 08/2013	100
Etape 1 ET Etape 2			
ET			

Etape 5	random*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt
------------	--

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
 Association des anesthésistes réanimateurs de langue française – ADARPEF
 Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion sanguine – ADHET
 Bibliothèque interuniversitaire de santé – BIUS
 Bibliothèque médicale Lemanissier
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
 Collège français des anesthésistes réanimateurs – CFAR
 Etablissement français du sang – EFS
 Expertise collective INSERM
 Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques – GFRUP
 Haut conseil de la santé publique
 Haute Autorité de Santé
 Institut de veille sanitaire – INVS
 Institut national de la transfusion sanguine – INTS
 Institut national du cancer – INCA
 Ministère chargé de la Santé
 Oncolor
 Orphanet
 Société de réanimation de langue française – SRLF
 Société française d'anesthésie et de réanimation – SFAR
 Société française de biologie clinique – SFBC
 Société française de médecine d'urgence – SFMU
 Société française de médecine générale – SFMG
 Société française de pédiatrie – SFP
 Société française de transfusion sanguine – SFTS
 Société française de vigilance et de thérapeutique transfusionnelle – SFVTT
 Société française d'hématologie – SFH

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
 Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide – AABB
 Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
 Alberta Medical Association – AMA
 American College of Physicians – ACP
 American Society of Anesthesiologists – ASA
 American Society of Clinical Oncology – ASCO
 Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland – AAGBI
 Australian Red Cross Blood Service
 Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion – ANZSBT
 Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP
 Blue Cross Blue Shield Association – BCBS
 BMJ Clinical Evidence
 British Committee for Standards in Haematology – BCSH
 British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee – BSG
 California Technology Assessment Forum – CTAF
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
 Cancer Care Ontario – CCO
 Center for disease Control and prevention – CDC
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
 Centre for Clinical Effectiveness – CCE

Centre for Effective Practice – CEP
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase
Cochrane Library
Collège des Médecins du Québec
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine (Suisse)
Conseil supérieur de la santé (Belgique) – CSS
Department of Health - DH
Euroscan
Guidelines and Audit Implementation Network – GAIN
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network - GIN
Horizon Scanning
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
International Haemovigilance Network – IHN
International Society of Blood Transfusion – ISTB
Irish Blood Transfusion Services
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Blood Authority – NBA
National Comprehensive Cancer Network – NCCN
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services – NHS
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Institute for Health Research – NIHR
National Institutes of Health – NIH
New Zealand Guidelines Group – NZGG
NHS Evidence
Oncoline
Ontario Health Technology Advisory Committee
Public Health Agency of Canada – PHAC
Royal College of Anaesthetists – RCOA
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Sickle Cell Society
Singapore Ministry of Health
Société canadienne de médecine transfusionnelle
Société canadienne de pédiatrie
Société canadienne du sang
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada – SOGC
Standards and Guidelines Evidence – SAGE
Tripdatabase
UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
World Health Organization – WHO

Veille

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en mai 2014 sur les sites internet énumérés ci-dessus.

Critères de sélection des articles

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature, les publications suivantes, en français ou anglais :

- 1 Recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis janvier 2001 ;
- 2 Revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis janvier 2001 ;
- 3 Essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis janvier 2001 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- 4 Etudes de cohorte ou études comparatives publiées depuis janvier 2001 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

Résultats

Nombre de références retenues : 161.

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire de produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Argumentaire. Les différents types de concentrés de globules rouges. Saint-Denis: AFSSAPS; 2002.
2. O'Riordan JM, Fitzgerald J, Smith OP, Bonnar J, Gorman WA. Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines. *Ir Med J* 2007;100(6):suppl-24.
3. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, *et al.* Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124(4):433-53.
4. Société canadienne du sang. Guide de la pratique transfusionnelle. Ottawa: Société canadienne du sang; 2008.
5. Société canadienne de pédiatrie. Les transfusions de globules rouges chez le nouveau-né : des directives révisées. *Paediatr Child Health* 2002;7(8):561-6.
6. British Society for Haematology, Harris AM, Atterbury CLJ, Chaffe B, Elliot C, Hawkins T, *et al.* Guideline on the administration of blood components. London: BSH; 2009.
http://www.bcsghguidelines.com/documents/Admin_blood_components_bcsgh_05012010.pdf
7. British Society for Haematology. Amendments and corrections to the "Transfusion Guidelines for neonates and older children. London: BSH; 2005.
http://www.bcsghguidelines.com/documents/transfusion_neonates_amendments_bcsgh_091205.pdf
8. National Users' Board Sanquin Blood, Institute for Healthcare Improvement CBO. Blood transfusion guideline. Utrecht: CBO; 2011.
<http://www.sanquin.nl/repository/documenten/en/produktendienst/287294/blood-transfusion-guideline.pdf>
9. British Committee for Standards in Haematology, Treleaven J, Gennery A, Marsh J, Norfolk D, Page L, *et al.* Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011;152(1):35-51.
10. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of red blood cells. *Blood Transfus* 2009;7(1):49-64.
11. Conseil supérieur de la santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. CSS n° 8381. Bruxelles: Conseil supérieur de la santé; 2010.
http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/18066929_fr.pdf
12. Société canadienne du sang, Hannon J, Hume H, Skeate R. Composants sanguins associés à un faible risque de transmission du CMV. Ottawa: Société canadienne du sang; 2011.
http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/PDF/CGT_FR_CH%2015_Revised%20April%202011.pdf
13. Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion, Australian Red Cross Blood Service, New Zealand Blood Service. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD). Update of the guidelines for gamma irradiation of blood components, May 2003. Sydney: ANZSBT; 2011.
<http://www.anzsb.org.au/publications/PreventionofTA-GVHD.pdf.pdf>
14. Wu Y, Stack G. Blood product replacement in the perinatal period. *Semin Perinatol* 2007;31(4):262-71.
15. Dani C, Perugi S, Benuzzi A, Corsini I, Bertini G, Pratesi S, *et al.* Effects of red blood cell transfusions during the first week of life on acid-base, glucose, and electrolytes in preterm neonates. *Transfusion* 2008;48(11):2302-7.
16. Gauvin F, Spinella PC, Lacroix J, Choker G, Ducruet T, Karam O, *et al.* Association between length of storage of transfused red blood cells and multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care patients. *Transfusion* 2010;50(9):1902-13.
17. Karam O, Tucci M, Bateman ST, Ducruet T, Spinella PC, Randolph AG, *et al.* Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Crit Care* 2010;14(2):R57.
18. Vraets A, Lin Y, Callum JL. Transfusion-associated hyperkalemia. *Transfus Med Rev* 2011;25(3):184-96.
19. El Kenz H, Corazza F, Van der Linden P, Chabab S, Vandenvelde C. Potassium content of irradiated packed red blood cells in different storage media: Is there a need for additive solution-dependent recommendations for infant transfusion? *Transfus Apher Sci* 2013;49(2):249-53.
20. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions. *Transfusion* 1991;31(3):229-35.
21. Ratcliffe JM, Elliott MJ, Wyse RK, Hunter S, Alberti KG. The metabolic load of stored blood. Implications for major transfusions in infants. *Arch Dis Child* 1986;61(12):1208-14.
22. Ruhl H, Bein G, Sachs UJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med Rev* 2009;23(1):62-71.

23. Sloan SR. Neonatal transfusion review. *Paediatr Anaesth* 2011;21(1):25-30.
24. Warwick RM, Seghatchian MJ, Penny S, Vickers M, Harris CM, Stivala JF. Clinical and laboratory aspects of TA-GVHD with reference to perinatal patients and gamma-irradiated red cell components. *Transfus Sci* 1995;16(2):115-9.
25. Williamson LM, Warwick RM. Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Rev* 1995;9(4):251-61.
26. Martin I, Alcorta I, Baixeras L, Zarate J, Martinez F. Transfusion of irradiated and stored red blood cells to neonates. *Haematologica* 2003;88(5):e82.
27. Davey RJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease and the irradiation of blood components. *Immunol Invest* 1995;24(1-2):431-4.
28. Australian Red Cross Blood Service. Blood component information. Circular of information. An extension of blood component labels. Melbourne: ARCBS; 2009.
29. Strauss RG, Mock DM, Widness JA, Johnson K, Cress G, Schmidt RL. Posttransfusion 24-hour recovery and subsequent survival of allogeneic red blood cells in the bloodstream of newborn infants. *Transfusion* 2004;44(6):871-6.
30. Fernandes da Cunha DH, Nunes dos Santos AM, Kopelman BI, Areco KN, Guinsburg R, de Araujo Peres C, *et al.* Transfusions of CPDA-1 red blood cells stored for up to 28 days decrease donor exposures in very low-birth-weight premature infants. *Transfus Med* 2005;15(6):467-73.
31. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, Lebel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA, *et al.* Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308(14):1443-51.
32. Maier RF, Obladen M, Messinger D, Wardrop CA. Factors related to transfusion in very low birthweight infants treated with erythropoietin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74(3):F182-F6.
33. Hosono S, Mugishima H, Shimada M, Minato M, Okada T, Takahashi S, *et al.* Prediction of transfusions in extremely low-birthweight infants in the erythropoietin era. *Pediatr Int* 2006;48(6):572-6.
34. Jeon GW, Sin JB. Risk factors of transfusion in anemia of very low birth weight infants. *Yonsei Med J* 2013;54(2):366-73.
35. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, *et al.* Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol* 2006;23(8):451-8.
36. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol* 2012;36(4):294-305.
37. Mou SS, Giroir BP, Molitor-Kirsch EA, Leonard SR, Nikaidoh H, Nizzi F, *et al.* Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. *N Engl J Med* 2004;351(16):1635-44.
38. Gruenewald CE, McCrindle BW, Crawford-Lean L, Holtby H, Parshuram C, Massicotte P, *et al.* Reconstituted fresh whole blood improves clinical outcomes compared with stored component blood therapy for neonates undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136(6):1442-9.
39. Adler SP, Chandrika T, Lawrence L, Baggett J. Cytomegalovirus infections in neonates acquired by blood transfusions. *Pediatr Infect Dis* 1983;2(2):114-8.
40. Preiksaitis JK, Brown L, McKenzie M. Transfusion-acquired cytomegalovirus infection in neonates. A prospective study. *Transfusion* 1988;28(3):205-9.
41. Yeager AS, Grumet FC, Haffleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr* 1981;98(2):281-7.
42. de Cates CR, Gray J, Robertson NR, Walker J. Acquisition of cytomegalovirus infection by premature neonates. *J Infect* 1994;28(1):25-30.
43. Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, Cheeseman SH, Schwab J, Bednarek F, *et al.* Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(1):34-40.
44. Galea G, Urbaniak SJ. The incidence and consequences of cytomegalovirus transmission via blood transfusion to low birth weight, premature infants in north east Scotland. *Vox Sang* 1992;62(4):200-7.
45. Bhumbra NA, Lewandowski P, Lau P, Sererat M, Satish M, Nankervis GA. Evaluation of a prescreening blood donor program for prevention of perinatal transfusion-acquired cytomegalovirus (CMV) infection. *J Perinat Med* 1988;16(2):127-31.
46. Adler SP, Lawrence LT, Baggett J, Biro V, Sharp DE. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in very low-birthweight infants using frozen blood and donors seronegative for cytomegalovirus. *Transfusion* 1984;24(4):333-5.
47. Lamberson HV, McMillian JA, Weiner LB, Williams ML, Clark DA, McMahon CA, *et al.* Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus (CMV) infection in neonates by screening blood donors for IgM to CMV. *J Infect Dis* 1988;157(4):820-3.
48. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A

review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005;19(3):181-99.

49. Fergusson D, Hebert PC, Barrington KJ, Shapiro SH. Effectiveness of WBC reduction in neonates: what is the evidence of benefit? *Transfusion* 2002;42(2):159-65.

50. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet* 1989;333(8649):1228-31.

51. Josephson CD, Castillejo MI, Caliendo AM, Waller EK, Zimring J, Easley KA, *et al.* Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in low-birth weight infants (≤ 1500 g) using cytomegalovirus-seronegative and leukoreduced transfusions. *Transfus Med Rev* 2011;25(2):125-32.

52. Imura K, Kawahara H, Kitayama Y, Yoneda A, Yagi M, Suehara N. Usefulness of cord-blood harvesting for autologous transfusion in surgical newborns with antenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Pediatr Surg* 2001;36(6):851-4.

53. Taguchi T, Suita S, Nakamura M, Yamanouchi T, Ogita K, Taguchi S, *et al.* The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients. *J Pediatr Surg* 2003;38(4):604-7.

54. Garritsen HS, Brune T, Louwen F, Wullenweber J, Ahlke C, Cassens U, *et al.* Autologous red cells derived from cord blood: collection, preparation, storage and quality controls with optimal additive storage medium (Sag-mannitol). *Transfus Med* 2003;13(5):303-10.

55. Brune T, Garritsen H, Witteler R, Schlake A, Wullenweber J, Louwen F, *et al.* Autologous placental blood transfusion for the therapy of anaemic neonates. *Biol Neonate* 2002;81(4):236-43.

56. Brune T, Garritsen H, Hentschel R, Louwen F, Harms E, Jorch G. Efficacy, recovery, and safety of RBCs from autologous placental blood: clinical experience in 52 newborns. *Transfusion* 2003;43(9):1210-6.

57. Khodabux CM, von Lindern JS, van Hilten JA, Scherjon S, Walther FJ, Brand A. A clinical study on the feasibility of autologous cord blood transfusion for anemia of prematurity. *Transfusion* 2008;48(8):1634-43.

58. Khodabux CM, Brand A. The use of cord blood for transfusion purposes: current status. *Vox Sang* 2009;97(4):281-93.

59. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002;42(11):1398-413.

60. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, *et al.* Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-19.

61. de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, *et al.* Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39(11):2011-9.

62. Lacroix J, Demaret P, Tucci M. Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Semin Perinatol* 2012;36(4):225-31.

63. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD. Among very-low-birth-weight neonates is red blood cell transfusion an independent risk factor for subsequently developing a severe intraventricular hemorrhage? *Transfusion* 2011;51(6):1170-8.

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

65. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion* 2014;54(1):104-8.

66. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 8:CD003248.

67. March MI, Hacker MR, Parson AW, Modest AM, de Veciana M. The effects of umbilical cord milking in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2013;33(10):763-7.

68. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, *et al.* Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr* 2010;157(6):972-8.

69. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr* 2011;158(3):403-9.

70. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, *et al.* Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31(3):176-82.

71. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics* 2011;127(4):635-41.

72. Demirel G, Celik IH, Aksoy HT, Erdevi O, Oguz SS, Uras N, *et al.* Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in very low birth weight premature infants. *Transfus Med* 2012;22(5):332-7.

73. Bak SY, Lee S, Park JH, Park KH, Jeon JH. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2013;56(3):112-5.
74. Wan-Huen P, Bateman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor for necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol* 2013;33(10):786-90.
75. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics* 2012;129(3):529-40.
76. Kirpalani H, Zupancic JA. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? The complementary role of randomized trials and observational studies. *Semin Perinatol* 2012;36(4):269-76.
77. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol* 2011;31(3):183-7.
78. Singh R, Shah BL, Frantz ID. Necrotizing enterocolitis and the role of anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 2012;36(4):277-82.
79. Miyashiro Nunes dos Santos A, Guinsburg R, Branco de Almeida MF, Procianoy RS, Rodrigues Leone C, Martins Marba ST, *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):371-6.
80. Wardle SP, Garr R, Yoxall CW, Weindling AM. A pilot randomised controlled trial of peripheral fractional oxygen extraction to guide blood transfusions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86(1):F22-F7.
81. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics* 2003;112(4):838-45.
82. Gueguen J, Beuchée A, Gaillot T, Bétrémieux P, Pladys P. Red cell transport and transfusion in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(3):F229.
83. van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95(5):F352-F8.
84. Fredrickson LK, Bell EF, Cress GA, Johnson KJ, Zimmerman MB, Mahoney LT, *et al.* Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(4):F249-F53.
85. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion* 2012;52(2):252-60.
86. Radicioni M, Troiani S, Mezzetti D. Functional echocardiographic assessment of myocardial performance in anemic premature infants: a pilot study. *Pediatr Cardiol* 2012;33(4):554-61.
87. Kasat K, Hendricks-Munoz KD, Mally PV. Neonatal red blood cell transfusions: searching for better guidelines. *Blood Transfus* 2011;9(1):86-94.
88. Miyashiro AM, dos Santos N, Guinsburg R, Kopelman BI, de Araújo Peres C, de Lima Taga MF, *et al.* Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial. *Vox Sang* 2005;88(2):107-13.
89. Pereira Venâncio J, Miyashiro Nunes dos Santos A, Guinsburg R, de Araujo Peres C, Shinzato AR, Lora MI. Strict guideline reduces the need for RBC transfusions in premature infants. *J Trop Pediatr* 2007;53(2):78-82.
90. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH, Guinsburg R, Bordin JO, Chiba A, *et al.* A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang* 2008;95(2):106-11.
91. Baer VL, Henry E, Lambert DK, Stoddard RA, Wiedmeier SE, Eggert LD, *et al.* Implementing a program to improve compliance with neonatal intensive care unit transfusion guidelines was accompanied by a reduction in transfusion rate: a pre-post analysis within a multihospital health care system. *Transfusion* 2011;51(2):264-9.
92. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, *et al.* The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2006;149(3):301-7.
93. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, *et al.* Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(6):1685-91.
94. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Issue 11:CD000512.
95. Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2012;158(3):370-85.
96. McCoy T, Conrad AL, Richman L, Lindgren S, Nopoulos P, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit

thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol* 2011;17(4):347-67.

97. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, *et al.* Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(5):443-50.

98. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, *et al.* Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics* 2009;123(1):207-13.

99. Kamholz KL, Dukhovny D, Kirpalani H, Whyte RK, Roberts RS, Wang N, *et al.* Economic evaluation alongside the Premature Infants in Need of Transfusion randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(2):F93-F8.

100. Paul DA, Leef KH, Locke RG, Stefano JL. Transfusion volume in infants with very low birth weight: a randomized trial of 10 versus 20 ml/kg. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):43-6.

101. Wong H, Connelly R, Day A, Flavin MP. A comparison of high and standard blood transfusion volumes in premature infants. *Acta Paediatr* 2005;94(5):624-5.

102. Marin T, Moore J, Kosmetatos N, Roback JD, Weiss P, Higgins M, *et al.* Red blood cell transfusion-related necrotizing enterocolitis in very-low-birthweight infants: a near-infrared spectroscopy investigation. *Transfusion* 2013;53(11):2650-8.

103. Davies P, Robertson S, Hegde S, Greenwood R, Massey E, Davis P. Calculating the required transfusion volume in children. *Transfusion* 2007;47(2):212-6.

104. Morris KP, Naqvi N, Davies P, Smith M, Lee PW. A new formula for blood transfusion volume in the critically ill. *Arch Dis Child* 2005;90(7):724-8.

105. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, *et al.* Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion* 2010;50(5):1106-12.

106. Krimmel GA, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol* 2009;26(2):99-105.

107. Keir AK, Wilkinson D. Question 1 * do feeding practices during transfusion influence the risk of developing necrotising enterocolitis in preterm infants? *Arch Dis Child* 2013;98(5):386-8.

108. Balegar KK, Kluckow M. Furosemide for packed red cell transfusion in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2011;159(6):913-8.

109. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316.

110. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice. Clinical guideline. London: RCOG; 2010.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg98f>

111. Société canadienne de pédiatrie, Barrington K, Sankaran K. Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). Version abrégée. *Paediatr Child Health* 2007;12(5):13B-24B.

112. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007;120(1):27-32.

113. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* 2008;153(2):234-40.

114. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004;144(5):626-31.

115. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28(6):389-97.

116. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, *et al.* An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114(1):e130-e53.

117. Horn AR, Kirsten GF, Kroon SM, Henning PA, Moller G, Pieper C, *et al.* Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia. Neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. *S Afr Med J* 2006;96(9):819-24.

118. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Lindenburg I, Brand A, Oepkes D, Walther FJ, *et al.* Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. *Vox Sang* 2010;99(1):65-70.

119. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, *et al.* Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112(4):773-9.

120. Mazeiras G, Rozé JC, Ancel PY, Caillaux G, Frondas-Chauty A, Denizot S, *et al.* Hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants: results from the LIFT cohort. *PLoS One* 2012;7(1):e30900.

121. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32(9):660-4.

122. Thayyil S, Milligan D. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 4:CD004592.
123. Shahian M, Moslehi MA. Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia. A randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010;47(3):241-4.
124. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S. Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure. A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2011;57(3):217-21.
125. Abbas W, Attia NI, Hassanein SM. Two-stage single-volume exchange transfusion in severe hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(7):1080-3.
126. Chen HN, Lee ML, Tsao LY. Exchange transfusion using peripheral vessels is safe and effective in newborn infants. *Pediatrics* 2008;122(4):e905-e10.
127. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Issue 2:CD004074.
128. Mercer JS, Vohr BR, Erickson-Owens DA, Padbury JF, Oh W. Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping. *J Perinatol* 2010;30(1):11-6.
129. Hosono S, Mugishima H, Fujita H, Hosono A, Minato M, Okada T, *et al.* Umbilical cord milking reduces the need for red cell transfusions and improves neonatal adaptation in infants born at less than 29 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F14-F9.
130. Rabe H, Jewison A, Alvarez RF, Crook D, Stilton D, Bradley R, *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):205-11.
131. Upadhyay A, Gothwal S, Parihar R, Garg A, Gupta A, Chawla D, *et al.* Effect of umbilical cord milking in term and near term infants: randomized control trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):120e1-e6.
132. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25(1):21-5.
133. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics* 2005;115(5):1299-306.
134. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Montgomery DP, Barney CK, Coulter DM, *et al.* Postponing or eliminating red blood cell transfusions of very low birth weight neonates by obtaining all baseline laboratory blood tests from otherwise discarded fetal blood in the placenta. *Transfusion* 2011;51(2):253-8.
135. Mayes C, Jenkins J, McCall E. Neonatal intensive care outcomes research and evaluation: reduction in neonatal transfusion requirement toolkit. Belfast: Queen's University Belfast; 2006.
136. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr* 1998;133(5):601-7.
137. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998;101(2):194-200.
138. Rosebraugh MR, Widness JA, Nalbant D, Veng-Pedersen P. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia. *Transfusion* 2013;53(6):1353-60.
139. Garcia MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *J Perinatol* 2002;22(2):108-11.
140. 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. *J Perinatol* 2004;24(1):24-9.
141. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 3:CD004863.
142. Aher S, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 3:CD004868.
143. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 3:CD004865.
144. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? *J Perinatol* 2011;31(Suppl 1):S17-S21.
145. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD, Rosenberg A, Wiedmeier SE, Roohi M, *et al.* A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132(1):e119-e27.
146. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or

low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;Issue 9:CD004863.

147. Xu XJ, Huang HY, Chen HL. Erythropoietin and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2014;173(10):1335-64.

148. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000;106(4):700-6.

149. Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shaikin-Kestenbaum R, *et al.* The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol* 2007;24(2):95-100.

150. Berglund S, Westrup B, Domellof M. Iron supplements reduce the risk of iron deficiency anemia in marginally low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;126(4):e874-e83.

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

152. Rao R, Georgieff MK. Iron therapy for preterm infants. *Clin Perinatol* 2009;36(1):27-42.

153. Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, *et al.* Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC Pediatr* 2012;12:99.

154. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, *et al.* Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):85-91.

155. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 3:CD003313.

156. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of

the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(1):F6-10.

157. Miqdad AM, Abdelbasit OB, Shaheed MM, Seidahmed MZ, Abomelha AM, Arcala OP. Intravenous immunoglobulin G (IVIG) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16(3):163-6.

158. Nasser F, Mamouri GA, Babaei H. Intravenous immunoglobulin in ABO and Rh hemolytic diseases of newborn. *Saudi Med J* 2006;27(12):1827-30.

159. Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn: a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2011;170(4):461-7.

160. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, *et al.* Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680-6.

161. Santos MC, Sa C, Gomes SC, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial. *Transfusion* 2012;53(4):777-82.

162. Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr* 2009;98(7):1214-7.

163. Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM, Iriondo-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous immunoglobulin and necrotizing enterocolitis in newborns with hemolytic disease. *Pediatrics* 2010;125(1):139-44.

164. Krishnan L, Pathare A. Necrotizing enterocolitis in a term neonate following intravenous immunoglobulin therapy. *Indian J Pediatr* 2011;78(6):743-4.

~

Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

Association des anesthésistes-réanimateurs pédiatriques d'expression française*
Collège de la médecine générale
Société française d'anesthésie et de réanimation*
Société française du cancer
Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique
Société française d'hémaphérèse
Société française d'hématologie*
Société française d'hématologie et d'immunologie pédiatrique*
Société française de néonatalogie*
Société française de pédiatrie

Société française de médecine périnatale
Société française de néphrologie
Société française de transfusion sanguine*
Société française de vigilance et de thérapeutique de transfusionnelle*
Société de réanimation de langue française*
Société française de gériatrie et de gérontologie*
Société nationale française de gastroentérologie*
Conférence nationale des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance*
Fédération française pour le don de sang bénévole*
Fédération des malades drépanocytaires et thalassémiques*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

Pr André Lienhart, anesthésiste-réanimateur, Paris - président du groupe de travail

Pr Sylvain Ausset, anesthésiste-réanimateur, Clamart - chargé de projet

Dr Géraldine Favrais, néonatalogiste, Tours - chargée de projet

Dr Helmi M'Kada, hémato-biologiste, Basse-Terre, Guadeloupe - chargé de projet

Dr Sébastien Tanaka, anesthésiste-réanimateur, Le Kremlin-Bicêtre - chargé de projet

M. Alexandre Pitard, Saint-Denis - chef de projet HAS

Mme Yolande Adjibi, usager, Marseille

Dr Georges Andreu, représentant INTS, Paris

M. Laurent Aoustin, ANSM, Saint-Denis

Pr Yves Auroy, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Philippe Bierling, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Rémi Courbil, représentant EFS, La Plaine Saint-Denis

Dr Luc Darnige, hématologue biologiste, Paris

Pr Associé Marianne de Montalembert, pédiatrie générale, Paris

Dr Anne François, représentante EFS, La Plaine Saint-Denis

Pr Frédéric Galactéros, génétique médicale, Créteil

Pr Frédéric Garban, onco-hématologue, Grenoble

Pr Corinne Lejus, anesthésiste-réanimateur, Nantes

M. Michel Monsellier, président association de donneurs de sang, Paris

Dr Sophie Moulias, gériatre, Boulogne

Dr Stéphane Nahon, gastro-entérologue, Montfermeil

Pr Patrick Pladys, néonatalogiste, Rennes

Mme Élodie Pouchol, ANSM, Saint-Denis

Dr Philippe Renaudier, coordonnateur régional d'hémovigilance, Nancy

Pr Élie Saliba, néonatalogiste, Tours

Dr Bénédicte Wibaut, hémobiologue, Lille

Groupe de lecture

Dr Nathalie Aladjidi, hématologie pédiatrique, Bordeaux

Dr Marie-Christine Andre-Botte, EFS, Vandœuvre-lès-Nancy

Pr Karim Asehnoune, anesthésiste-réanimateur, Nantes

Dr Marianne Asso-Bonnet, EFS Ivry

Dr Jean-Francois Audouard, médecin généraliste, Saint-Marcel-lès-Sauzet

Pr Yannick Aujard, néonatalogiste, Paris

Dr Dora Bachir, hématologue, Créteil

M. Stéphane Begue, responsable national contrôle qualité et évaluation PSL - EFS, Lyon

Pr Sadek Beloucif, anesthésiste-réanimateur, Bobigny

Dr Christophe Besiers, directeur ETS, Guadeloupe

Dr Martine Besse-Moreau, hémobiologue-transfusion, Limoges

M. Thibaut Bocquet, responsable des plateaux de préparation des PSL - EFS, Paris

Pr Jacques Boddaert, gériatre, Paris

Dr Marie-Pierre Bonnet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Claire Boulat, transfusion - néonatalogie et pédiatrie, Créteil

Dr Françoise Boyer, hématologue, Angers

Pr Gilles Cambonie, néonatalogiste, Montpellier

Dr Monique Carlier, anesthésiste-réanimateur, Châlons-en-Champagne

Pr Charlotte Casper, néonatalogiste, Toulouse

Pr Jean-Pierre Cazenave, hématologue, Strasbourg

Dr Jean-Louis Chabernaud, réanimateur néonatal, Paris

Pr Pascal Chastagner, hématologie pédiatrique, Nancy

Dr Patricia Chavarin, directeur ETS - EFS, Saint-Étienne

Pr Jacques Chiaroni, transfusion - immuno-hématologie, Marseille

Pr Paul Coppo, hématologue, Paris

Dr Philippe Cuvillon, anesthésiste-réanimateur, Nîmes

Pr Éric Deconinck, hématologue, Besançon

Dr Martine Delhoume, hémobiologue, Limoges

M. Dominique Dernis, directeur production - EFS, Lille

Pr Pierre Diemunsch, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg

Dr Rachid Djoudi, transfusion-hémobiologue - EFS, Paris

Dr Éric Ducher, responsable de l'hémovigilance, Clermont-Ferrand

Dr Anne-Sophie Ducloy-Bouthors, réanimation en gynécologie-obstétrique, Lille

Dr Patrick Fabrigli, directeur ETS - EFS, Clermont-Ferrand

Dr Pierre Fialon, hématologue, Bordeaux

Dr Anne Garrigues, médecin généraliste, Boulogne

Dr Sébastien Gette, anesthésiste-réanimateur, Metz-Thionville

Dr Isabelle Glorieux, néonatalogiste, Toulouse

Dr Sylvie Gross, hémobiologiste-transfusion, Nancy

Pr Jean-Luc Hanouz, anesthésiste-réanimateur, Caen

Dr Michel Jeanne, directeur adjoint ETS – EFS, Bordeaux

M. Karim Abdelmadjid Khadem, représentant d'usagers, Lyon

Dr Julia Klaren, EFS, Paris

Pr Marc Laffon, anesthésiste-réanimateur, Tours

Dr Bruno Lartigue, médecin interniste, Reims

Pr Sigismond Lasocki, anesthésiste-réanimateur, Angers

Dr Bernard Lassale, hémobiologiste-transfusion, Marseille

Dr Claudine Lathuile, biologie médicale, Grenoble

Pr Gilles Lebuffe, anesthésiste-réanimateur, Lille

Pr Jean-Jacques Lehot, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Emmanuel Lopez, néonatalogiste, Tours

Dr Françoise Maire, directrice ETS – EFS Guadeloupe-Guyane.

Dr Guillaume Marcotte, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Christophe Martinaud, hémobiologiste, Clamart

Dr Salima Martinez, hémobiologiste, Toulouse

Dr Fatiha Mekhloufi, hémobiologiste, Orléans

Pr Mauricette Michallet, hématologue, Lyon

Pr Marc Michel, médecin interniste, Créteil

Pr Serge Molliex, anesthésiste-réanimateur, Saint-Étienne

Dr Pierre Montcharmont, immunologie plaquettaire – EFS, Lyon

Pr Yves Nivoche, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr. Gilles Orliaguet, anesthésiste-réanimateur, Paris

Pr Alexandre Ouattara, anesthésiste-réanimateur Bordeaux

Pr Yves Ozier, anesthésiste-réanimateur, Brest

Pr Éric Pautas, gériatre, Paris

Dr Jean-François Perrier, anesthésiste-réanimateur, Nancy

Dr Pierre-Yves Petit, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Dr Thierry Peyrard, biologie médicale, Paris

Dr David Plancade, anesthésiste-réanimateur, Metz

Dr Thomas Prebet, hématologue adultes, Marseille

Dr Jean-Yves Py, EFS, Orléans

Pr Jean-François Quaranta, hémobiologiste, correspondant d'hémovigilance, Nice

Dr Éric Resch, directeur de la distribution – EFS, Lille

Dr Pascale Richard, directeur ETS – EFS, Martinique

Pr Christian Rose, hématologie adultes, Lille

Dr Francis Roubinet, directeur EFS Pyrénées méditerranée, Toulouse

Dr Hubert Rousselot, gériatre, Nancy

Pr Marc Samama, anesthésiste-réanimateur, Paris

Dr Marianne Sandlarz, coordonnateur régional hémovigilance, Lille

Dr Michel Sfez, médecin anesthésiste-réanimateur et gestionnaire de risques, Paris

Dr Isabelle Thuret, hématologie pédiatrique, Marseille (#)

Dr Xavier Tinard, directeur adjoint – EFS Lorraine-Champagne

Dr Fabienne Toutain, médecine de l'enfant et de l'adolescent, Rennes

Dr Michel Trichet, anesthésiste-réanimateur, La Roche-sur-Yon

Dr Catherine Trophilme, INTS, Paris

Pr Jean-Luc Wautier, hématologue, Paris

Pr Éric Wodey, anesthésiste-réanimateur, Rennes

Dr Patrick-Georges Yavordios, anesthésiste-réanimateur, Bourg-en-Bresse

(#) Expert en désaccord avec la version définitive de la recommandation de bonne pratique.

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus.

Fiche descriptive

Titre	Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectifs	L'objectif est d'actualiser les recommandations de l'Afssaps de 2002 intitulées « Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives » et d'aider les professionnels dans le cadre de leur prescription et dans le suivi des malades transfusés.
Patients ou usagers concernés	Tous les patients bénéficiant d'une transfusion de globules rouges.
Professionnels concernés	Ces recommandations s'adresseront à l'ensemble des prescripteurs potentiels de globules rouges et à tous les médecins exerçant dans le cadre des établissements de soins publics ou privés. Elles s'adresseront également aux acteurs du conseil transfusionnel organisé par les structures de délivrance des produits sanguins labiles.
Demandeur	Direction générale de la santé – Établissement français du sang
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination : Alexandre Pitard, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Michel Laurence) Secrétariat : Jessica Layouni
Recherche documentaire	Stratégie de recherche décrite en annexe 2 des argumentaires Réalisée par Virginie Henry avec l'aide de Renée Cardoso (chef du service communication – information : Frédérique Pagès)
Auteur de l'argumentaire	Néonatalogie : Dr Géraldine Favrais, praticien hospitalier, service de médecine et de soins intensifs néonataux – CHU de Tours.
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Pr André Lienhart, médecin anesthésiste-réanimateur, professeur des universités), groupe de lecture : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Avis de la Commission des recommandations de bonne pratique du 23 septembre 2014. Adoption par le Collège de la HAS en novembre 2014
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Documents d'accompagnement	Argumentaires scientifiques et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr