



**TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES :
PRODUITS, INDICATIONS, ALTERNATIVES**

ARGUMENTAIRE

TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN NEONATOLOGIE

SOMMAIRE

5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN NEONATALOGIE.....	1
5.1. REGLES A RESPECTER EN CAS DE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES.....	1
5.1.1. Transformation et qualification des produits.....	1
5.1.2. Concentrés de globules rouges « frais » et durée de conservation.....	3
5.2. CONSEQUENCES DU TYPE D'HEMOGLOBINE (HEMOGLOBINE FCETALE COMPARATIVEMENT A HEMOGLOBINE ADULTE) SUR LE TRANSPORT EN OXYGENE	4
5.3. DIFFERENTS TYPES DE DONNS DE GLOBULES ROUGES - METHODES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE.....	5
5.3.1. Transfusions multiples à partir d'un donneur unique.....	6
5.3.2. Don dirigé de la part des parents	6
5.3.3. Recours au sang placentaire autologue	7
5.3.4. Place du traitement par érythropoïétine	8
5.4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN NEONATALOGIE	9
5.4.1. Seuil transfusionnel	9
5.4.2. Mesure de l'anémie.....	11
5.4.3. Transfusion de globules rouges pour améliorer le transport d'oxygène et corriger un collapsus	13
5.4.4. Transfusion de globules rouges chez le grand prématuré	14
5.5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES CHEZ LE FCETUS ET LE NOUVEAU-NE	15
5.5.1. Transfusion et ex sanguino-transfusion chez le fcetus	15
5.5.2. Ex sanguino-transfusion chez le nouveau-né	17
BIBLIOGRAPHIE	19

5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES EN NEONATALOGIE

5.1. REGLES A RESPECTER EN CAS DE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

5.1.1. Transformation et qualification des produits

L'argumentaire permettant de définir les indications des différentes transformations et qualifications des CGR est détaillé, en particulier chez le nouveau-né, au niveau du chapitre 1. Nous ne reprendrons ici brièvement que les conclusions de cette analyse qui s'appliquent à la néonatalogie.

- *Transformation « Addition d'une solution supplémentaire de conservation en phase liquide »*

Chez le nouveau-né, la quantité de solution SAGM effectivement injectée est généralement très inférieure au seuil de toxicité estimé de ses divers composants. Les indications des CGR SAGM doivent donc être largement utilisées, comme chez l'adulte. La seule situation clinique où les CGR SAGM ne sont pas utilisés est la transfusion massive (≥ 1 masse sanguine) en période néonatale, qu'il s'agisse d'exsanguino-transfusion, d'ECMO ou d'AREC. Cette recommandation résulte d'un accord professionnel.

- *Transformation « Déplasmatisation »*

Chez le nouveau-né, l'utilisation de CGR déplasmatisés a été préconisée en cas d'entérocolite associée à une polyagglutinabilité T. Dans cette pathologie exceptionnelle, une neuraminidase bactérienne induit l'expression à la surface des globules rouges du nouveau-né d'un antigène (antigène T) contre lequel tout individu adulte possède des anticorps naturels d'isotype IgM. La déplasmatisation des CGR permet de prévenir l'hémolyse des globules rouges du nouveau-né par ces anticorps.

Cependant, la déplasmatisation est incompatible, pour des raisons techniques, avec la réalisation de CGR « préparation pédiatrique ». Il faut donc mettre en balance l'intérêt de la déplasmatisation avec celui de la préparation pédiatrique, c'est-à-dire avec celui du recours au donneur unique.

En néonatalogie, en raison de la présence d'anticorps maternels IgG dans le sang du fœtus avant l'accouchement et jusqu'à 3 mois après la naissance, les globules rouges transfusés doivent être compatibles avec le groupe ABO de l'enfant et celui de la mère. Cette situation peut conduire, en particulier en cas de transfusion massive, à recourir à la déplasmatisation pour réduire la concentration d'anticorps anti-A et/ou anti-B du CGR.

De manière générale, lorsque le produit à transfuser contient dans le plasma un anticorps potentiellement dangereux pour le nouveau-né et qu'il n'y a pas d'alternative, la déplasmatisation du CGR s'impose.

- *Transformation « Cryoconservation »*

La cryoconservation n'a pas d'indication spécifique en néonatalogie.

- *Transformation « Irradiation par les rayonnements ionisants »*

C'est le seul procédé reconnu efficace pour la prévention de la GVH post-transfusionnelle.

L'indication de la transformation « irradiation » est clairement établie en cas de transfusion intra-utérine, exsanguino-transfusion et transfusion de plus d'une masse sanguine chez le prématuré.

Elle est moins clairement établie en cas de transfusion massive du nouveau-né à terme, ainsi qu'en cas de transfusion de moindre volume chez le prématuré. Cependant, un cas de GVH post-transfusionnelle a été décrit chez un nouveau-né à terme après transfusion massive dans le cadre d'une ECMO.

Elle est indispensable et réglementairement obligatoire en cas de transfusion de CGR issus de dons dirigés intrafamiliaux, quel que soit le degré de parenté entre donneur et receveur.

L'irradiation présente l'inconvénient de favoriser le relargage de potassium lors de la conservation des CGR irradiés. Cette observation conduit certains groupes à recommander de n'irradier que peu de temps avant la transfusion.

- *Transformation « Préparation pédiatrique »*

Voir plus loin l'argumentaire en 5.3.

- *Transformation « Réduction de volume »*

Elle peut être utilisée en néonatalogie dans deux circonstances :

- lorsque le contrôle du volume injecté doit être rigoureusement respecté ; il peut être utile de préparer un CGR dont l'Ht est parfaitement connu ;
- en cas de transfusion massive, lorsque l'on désire éliminer la majeure partie de la solution supplémentaire de conservation en phase liquide.

- *Transformation « Sang total reconstitué »*

Elle est essentiellement indiquée chez le nouveau-né pour la réalisation d'exsanguino-transfusion, d'AREC et d'ECMO. La reconstitution se fait habituellement avec du PFC.

- *Qualification « Phénotypé »*

Le respect du phénotype RH-KELL est obligatoire chez tous les nouveau-nés de sexe féminin ; il apparaît justifié, sur la base d'un accord professionnel, dans les deux sexes. En présence d'un anticorps anti-érythrocytaire (provenant de la mère), il est étendu à un autre antigène.

- *Qualification « Compatibilisé »*

En néonatalogie, les anticorps anti-érythrocytaires présents chez l'enfant proviennent de la mère. Pour une sécurité optimale en cas de présence d'anticorps anti-érythrocytaires, les CGR doivent être compatibilisés, vis-à-vis du sérum de la mère ou de celui de l'enfant si celui de la mère n'est pas disponible.

- *Qualification « CMV négatif »*

Le risque d'infection post-transfusionnelle par le CMV est particulièrement important chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel, dont la mère est séronégative pour le CMV. Cette qualification est donc indiquée.

Cependant, la transformation « déleucocytation » donne des résultats comparables à la qualification CMV négatif en terme de prévention des infections à CMV post-transfusionnelles. Ces deux méthodes ont des causes d'échec

potentiel différentes. Il n'existe pas de données permettant d'établir que l'une est meilleure que l'autre, ni que l'association des deux est plus efficace que l'une ou l'autre employée isolément. Il est donc possible, dans les situations où la sélection immunologique d'un CGR est primordiale et où le ou les donneurs compatibles sont CMV positifs, d'utiliser les CGR correspondants sans risque, sous réserve d'une déleucocytation rigoureuse.

5.1.2. Concentrés de globules rouges « frais » et durée de conservation

- *Indications*

Les indications habituellement reconnues des transfusions de produits érythrocytaires conservés moins de 7 jours (produits dits « frais » dans le langage courant¹⁰) sont [386, 784, 785] :

- la transfusion massive ;
- l'exsanguino-transfusion ;
- les transfusions réalisées dans le cadre des techniques d'épuration extra-corporelle du CO₂ : AREC et ECMO ;

En cas d'exsanguino-transfusion, d'AREC ou d'ECMO, certaines équipes recommandent même des produits érythrocytaires de moins de 3 jours.

La plupart des sites transfusionnels en France et aux U.S.A. ont longtemps délivré exclusivement des produits de moins de 7 jours de conservation pour toute transfusion de globules rouges chez le nouveau-né, bien que la durée légale de péremption des unités de globules rouges soit fixée en France à 21 jours (en milieu CPD) ou à 42 jours pour les CGR CPD remis en suspension en milieu SAG-Mannitol [786, 787].

Les risques invoqués pour justifier de l'utilisation de produits érythrocytaires de moins de 7 jours chez le nouveau-né reposent essentiellement sur des analyses *in vitro* et des études *in vivo* concernant les produits conservés de manière prolongée. Ces risques concernent :

- la viabilité des globules rouges ;
- leur fonction oxyphorique ;
- la composition du plasma.

- *Risques liés à la viabilité des globules rouges*

La fraction de globules rouges transfusés restant en circulation 24 heures après transfusion décroît régulièrement avec la durée de conservation du produit jusqu'à une limite de 70-75%, qui détermine le délai de péremption. La transfusion de CGR proches de la date de péremption risque d'être moins efficace dans l'immédiat et à moyen terme que la transfusion de CGR utilisés quelques jours seulement après leur collecte. Chez le nouveau-né prématuré ayant besoin de transfusions répétées, ceci pourrait avoir comme effet de renouveler plus fréquemment les transfusions du fait de la diminution de l'efficacité transfusionnelle et de faire courir un risque d'hyperbilirubinémie si la fraction non viable des globules rouges était importante. Cependant, il n'existe pas d'étude clinique rigoureuse pour démontrer ce risque suspecté.

- *Risques liés à la fonction oxyphorique des globules rouges*

¹⁰ Cette expression du langage courant ne correspond ni à une transformation ni à une qualification reconnue.

La conservation des globules rouges s'accompagne en une dizaine de jours d'un effondrement du 2,3-DPG intracellulaire qui entraîne une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'O₂, d'où un moindre relargage tissulaire d'O₂. L'effondrement du 2,3-DPG est réversible *in vivo* dans un délai de 6 heures minimum.

Chez le nouveau-né hypoxémique, la transfusion de produits conservés plus de 7 jours pourrait donc être fonctionnellement moins bénéfique, du moins dans l'immédiat, pour le relargage de l'O₂ aux tissus que la transfusion de produits conservés 3 à 4 jours. Cet argument est probablement valable lorsque la PO₂ capillaire pulmonaire est voisine de 50 mmHg. En deçà de cette valeur, l'avantage des produits conservés moins de 3 à 4 jours est théoriquement obéré par une moindre capacité de captation de l'O₂ au niveau pulmonaire [788].

- *Risques liés aux altérations métaboliques plasmatiques secondaires à la conservation à 4°C*

Les altérations métaboliques plasmatiques secondaires à la conservation à 4°C, sont les suivantes :

- baisse du pH extra-cellulaire ;
- augmentation du potassium extra-cellulaire ;
- augmentation de l'Hb libre, due à la lyse des globules rouges ;
- augmentation de l'ammoniémie plasmatique ;
- augmentation de la concentration d'acide lactique ;
- consommation du glucose du milieu de conservation.

Seul l'apport massif et rapide de CGR peut entraîner des complications du fait de l'hyperkaliémie [789, 790].

L'accroissement de l'[Hb] plasmatique libre dû à une lyse des globules rouges au cours de la conservation est en fait faible ($\leq 1\%$) et sans conséquence réelle.

L'hypercitrémie n'est pas réellement à redouter en raison de la présence de citrate uniquement dans la phase extracellulaire, très réduite, des CGR utilisés.

L'apport d'adénine et de mannitol présent dans certaines solutions anticoagulantes (CPDA) ou conservatrices (SAGM) a pu susciter des réserves [791] que l'expérience n'a pas confirmées. En effet, des études n'ont pas montré de différence importante pour le pH, la concentration de bicarbonate, la composition ionique, l'osmolalité, la concentration de LDH plasmatique, ainsi que pour la diurèse des patients ayant reçu des CGR contenant de l'adénine et du mannitol [792, 793]. L'utilisation de milieu de conservation SAGM a même pour avantage de fournir une meilleure stabilité de la glycémie pendant la transfusion [793].

Le calcul de la quantité à transfuser doit tenir compte de la légère diminution de l'Ht (60 à 65% au lieu de 75 à 80%) liée à l'utilisation du milieu SAGM. Le volume à transfuser est ainsi de 17 à 20 mL.kg⁻¹.

Ainsi, peut-on garder comme indications des globules rouges conservés moins de 7 jours, les transfusions massives. Dans toutes les autres indications, il est possible d'utiliser des globules rouges conservés plus de 7 jours sans effets néfastes chez le nouveau-né.

5.2. CONSEQUENCES DU TYPE D'HEMOGLOBINE (HEMOGLOBINE FŒTALE COMPARATIVEMENT A HEMOGLOBINE ADULTE) SUR LE TRANSPORT EN OXYGENE

L'affinité de l'HbF pour l'O₂ est plus importante que celle de l'Hb adulte : la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine fœtale se situe plus à gauche que celle de l'Hb adulte, la P50 de l'HbF est plus faible (19 - 22 mmHg) que la P50 de l'Hb adulte (27 mmHg) pour des conditions standard de pH et de température [794]. Cette différence d'affinité pour l'O₂ est en grande partie liée à la faible affinité ou interaction de l'HbF pour les phosphates

organiques intra-érythrocytaires (2,3-DPG) [785]. Elle facilite le transfert d'oxygène du sang maternel à travers le placenta.

Le corollaire de cette plus grande affinité de l'HbF pour l'O₂ est qu'à PO₂ capillaire périphérique égale, la quantité d'O₂ libérée par l'HbF est moins importante que celle délivrée par l'Hb de type adulte.

L'affinité élevée de l'HbF pour l'O₂ facilite l'oxygénation de l'enfant au cours de la vie intra-utérine, mais il n'en est pas de même dans la vie extra-utérine, sauf peut-être au cours des grandes hypoxémies. L'affinité élevée de l'HbF pour l'O₂ n'améliore pas l'oxygénation sanguine au niveau du poumon du nouveau-né, car à des PO₂ capillaires pulmonaires de 80 mmHg, l'Hb est pratiquement totalement saturée. Par contre, au niveau tissulaire et pour une PO₂ veineuse de l'ordre de 40 mmHg, la limitation du relargage d'O₂ liée à la forte affinité de l'HbF pour l'O₂ peut être gênante si la consommation en O₂ est élevée. Malgré une chute postnatale significative de l'[Hb], l'évolution d'une HbF vers une Hb de type adulte, c'est-à-dire la capacité de libération d'oxygène à partir de l'Hb s'accroît, notamment du fait d'un accroissement concomitant du 2,3 diphosphoglycérate érythrocytaire [794].

L'adaptation vers une courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine plus favorable aux conditions extra-utérines demande environ 3 mois pour rejoindre une courbe de dissociation voisine de celle de l'adulte [795].

Ainsi, une transfusion de globules rouges de type adulte offrirait l'avantage théorique de fournir une augmentation rapide de la masse globulaire dotée d'une courbe de dissociation plus favorable au relargage tissulaire d'O₂, alors que l'effet de l'érythropoïèse spontanée est beaucoup plus progressif [796].

Une transfusion de globules rouges de type adulte est souvent recommandée pour maintenir l'Hb au-dessus d'une valeur seuil en cas de détresse respiratoire du nouveau-né [386, 725, 784, 785, 787, 789, 797-803], bien qu'aucun essai de méthodologie correcte n'ait prouvé la validité d'une telle pratique.

Il n'existe également aucune validation de son utilisation optimale, notamment en fonction du degré de sévérité de l'affection pulmonaire [391].

Dans la même optique d'amélioration du relargage tissulaire d'O₂, l'intérêt d'une exsanguino-transfusion dans le traitement de la détresse respiratoire du nouveau-né a été proposé [804], puis remis en cause [788]. Ces études anciennes n'ont jamais été reprises alors que les modalités du traitement de la maladie des membranes hyalines ont connu dans le même temps de spectaculaires améliorations.

Il faut par ailleurs remarquer qu'une déviation vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ne favorise pas forcément le relargage tissulaire d'O₂ dans les situations d'extrême hypoxie tissulaire (PO₂veineuse = 10 mmHg) associée à une PO₂ artérielle inférieure à 53 mmHg. Dans ce type de situation, le relargage d'O₂ assuré par l'HbF serait sans doute supérieur à celui assuré par l'Hb adulte [788, 803].

Un dernier point concerne l'influence du type d'Hb sur le transport en O₂ chez le nouveau-né polytransfusé. Le remplacement de l'HbF par de l'Hb adulte lors de transfusions itératives s'accompagne d'une nette diminution de l'érythropoïèse spontanée liée à une inhibition de la production endogène d'EPO [805]. Ces transfusions itératives de petits volumes d'Hb adulte finissent au bout du compte par retarder le développement normal de l'érythropoïèse.

5.3. DIFFERENTS TYPES DE DONS DE GLOBULES ROUGES - METHODES D'EPARGNE TRANSFUSIONNELLE

5.3.1. Transfusions multiples à partir d'un donneur unique

L'utilisation d'un donneur unique pour des transfusions multiples chez un même nouveau-né comporte deux avantages théoriques :

- avantage immunologique ;
- avantage infectieux en raison de la réduction du nombre de donneurs.

Cette stratégie transfusionnelle est rendue possible grâce à l'utilisation de CGR sur milieu CPD remis en suspension en milieu SAGM ayant une durée d'utilisation de 42 jours.

En pratique, un CGR est préparé à partir d'un prélèvement de sang total d'un donneur CMV négatif. Le sang total est ensuite déleucocyté, puis le CGR est remis en suspension en solution de conservation. Lors de chaque prescription transfusionnelle de globules rouges, une petite poche est préparée extemporanément par le site transfusionnel à partir de ce CGR. Chaque nouveau-né à transfuser peut se voir attribuer un CGR unique pour cette période de 42 jours. Ainsi, il aura dès sa première transfusion un produit adapté, avec un nombre de donneurs minimum. Cette technique nécessite une excellente collaboration entre le site transfusionnel et le Service de Néonatalogie pour être efficace et bien conduite.

Plusieurs études [806-808] ont montré l'intérêt de cette stratégie transfusionnelle, sans que pour autant le pH sanguin, les concentrations sériques de calcium ionisé et de potassium ou l'augmentation d'[Hb] obtenue ne soient significativement différents de ceux observés avec les stratégies traditionnelles utilisant des CGR conservés moins de 7 jours. Ces études ne montrent pas d'augmentation du nombre de transfusions pour chaque enfant. Dans l'étude contrôlée randomisée (petit effectif : 32 enfants éligibles, 21 inclus au total) de Lee [806], la réduction du nombre de donneurs atteint 64% (médiane de 2,0 donneurs dans le groupe « CGR fractionné » contre 5,5 dans le groupe témoin).

L'association de transfusions itératives à partir d'un donneur unique et de méthodes d'épargne transfusionnelle comme le clampage retardé du cordon ombilical et l'administration d'EPO devrait permettre de répondre aux différents problèmes transfusionnels initiaux et plus tardifs du grand prématuré. Ce type de stratégie reste cependant à évaluer.

5.3.2. Don dirigé de la part des parents

Le don de sang dirigé n'est plus autorisé en France depuis la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament [809] et il ne peut être dérogé au principe d'anonymat du don qu'en cas de nécessité thérapeutique¹¹ [809, 810]. Celle-ci n'inclut en pratique, en matière de transfusion de globules rouges, que les transfusions de globules rouges de groupes sanguins rares.

¹¹ En particulier, le contenu de l'article L.666-7 de la loi du 4 janvier 1993 est le suivant : « Le receveur ne peut connaître l'identité du donneur, ni le donneur celle du receveur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don de son sang et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée. Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique ».

Les problèmes posés par le don dirigé sont les suivants :

- *Risque de transmission d'agents infectieux*

Le risque n'est pas réduit pour ce qui est de la transmission de la syphilis, des hépatites virales, des HTLV 1 et 2, d'après les données disponibles en Amérique du Nord [811-813].

- *Risque immunologique*

Les globules rouges provenant du père peuvent porter des antigènes reconnus par des allo-anticorps transmis au nouveau-né par la mère [814]. Les globules rouges maternels doivent être déplasmatisés lorsqu'il existe un risque d'apport d'allo-anticorps maternels dirigés contre des antigènes transmis par le père.

La transmission de lymphocytes ou de cellules immuno-compétentes au nouveau-né (qui est semi-compatible avec le donneur en cas de don dirigé d'un parent) est susceptible de favoriser une GVH post-transfusionnelle, justifiant la nécessité d'irradier systématiquement (obligation réglementaire) les produits sanguins familiaux [810, 815-818].

- *Autres problèmes soulevés [819]*

- la dérogation au principe d'anonymat, et le risque théorique de démotivation vis-à-vis du don de sang ;
- les conséquences psychologiques de la transmission accidentelle d'une maladie infectieuse d'un parent à son enfant ;
- les difficultés de réalisation pratique du don dirigé, qui nécessite une organisation spécifique au sein des sites transfusionnels.

Les données publiées [820] issues de la période où le don dirigé parental a été autorisé en France (de 1990 à 1993 pour de petits volumes transfusés et à titre exceptionnel) sont insuffisantes pour conclure. Le bénéfice éventuel d'une procédure de don dirigé de globules rouges déplasmatisés exclusivement de la mère à son nouveau-né, en cas d'indication transfusionnelle au décours immédiat de la grossesse, n'a pas été évalué. Une étude contrôlée récente réalisée aux Etats-Unis montre que des programmes de transfusion de CGR à des enfants de très faible poids de naissance recourant à un donneur unique anonyme ou parent biologique de l'enfant ont une efficacité et une sécurité comparables à court terme, alors que le recours à un don parental est théoriquement susceptible de réduire les risques de transmission infectieuse [813]. Il apparaît que les principaux éléments limitant le recours au don dirigé maternel de globules rouges pour la transfusion du nouveau-né sont d'ordre réglementaire, éthique, et psychologique.

Lorsque le don dirigé de parent à enfant est la seule possibilité thérapeutique envisageable, les règles de la compatibilité érythrocytaire doivent être respectées, et il faut vérifier la compatibilité entre le sérum du donneur et les globules rouges de l'enfant. Le produit à transfuser doit être obligatoirement irradié. Il doit être déplasmatisé en cas d'immunisation materno-fœtale.

5.3.3. Recours au sang placentaire autologue

A la naissance, le clampage retardé du cordon en plaçant le nouveau-né pendant 0,5 à 1 minute à 20 ou 30 cm sous le niveau du placenta permet d'augmenter la masse sanguine en récupérant du sang placentaire. La faisabilité de cette méthode est établie pour les naissances par voie basse et par césarienne [821]. Cette méthode simple d'épargne transfusionnelle peut être utilisée en particulier chez le prématuré. Une étude contrôlée montre qu'elle permet de réduire l'incidence de la transfusion de CGR chez ces patients [822]. Elle nécessite cependant des

conditions permettant une surveillance rigoureuse du nouveau-né avant le clampage du cordon. Des études complémentaires sont souhaitables pour déterminer les modalités optimales de sa réalisation et permettre une épargne transfusionnelle ultérieure satisfaisante en évitant le risque d'hypervolémie et de polyglobulie chez le patient.

Le recours au sang placentaire autologue recueilli au moment de la naissance, dans le but de réduire les risques transfusionnels chez les prématurés pendant le premier mois de vie, est en cours d'étude. Les résultats de premières études de qualité, de faisabilité et de conservation sont encourageants, toutefois cette méthode nécessite une mobilisation spécifique de personnel au moment de la naissance, qui ne peut être réalisée dans toutes les conditions. Les modalités optimales de prévention du risque de contamination infectieuse des prélèvements sont par ailleurs en cours de recherche.

Le clampage retardé du cordon ombilical et le recours au sang autologue placentaire constituent des voies intéressantes de recherche, en particulier en vue d'une utilisation durant la période correspondant au délai d'action de l'EPO [823, 824].

5.3.4. Place du traitement par érythropoïétine

Les premières utilisations en néonatalogie de l'EPO remontent à 1990. Les premiers résultats étaient encourageants, bien que les quantités d'EPO et de supplémentation en fer aient été variables.

La première étude contrôlée [825] utilisait une faible dose d'EPO (100 U.kg⁻¹ 2 fois/semaine), ce traitement débutant au 22^{ème} jour de vie. Dans ces conditions, le recours à la transfusion n'était pas modifié de façon significative.

Une deuxième étude pilote [826], effectuée sur un petit nombre d'enfants, utilisait des doses d'EPO supérieures (100 à 200 U.kg⁻¹ 5 fois/semaine), et permettait d'élever significativement l'Ht chez les sujets traités.

Avec une dose d'EPO de 200 U.kg⁻¹ administrée 3 fois/semaine, Ohls *et al.* [827] permettait d'éviter des transfusions à partir du premier jour du traitement (41^{ème} jour de vie).

L'EPO administrée par voie intraveineuse à la dose de 400 U.kg⁻¹ 3 fois/semaine et commencée au 2^{ème} jour de vie, a permis de réduire significativement le nombre de transfusions (0,8 vs 3,1 par enfant) [828].

L'étude de Soubasi *et al.* [829] démontre que l'administration précoce d'EPO (entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de vie) réduit les indications de transfusions chez les prématurés sevrés de la ventilation artificielle.

Dans une population sélectionnée d'enfants recevant un apport protéique et une supplémentation en fer optimaux, l'EPO permet d'éviter toute transfusion et d'augmenter significativement l'[Hb] et le nombre de réticulocytes [830].

La seule étude française [831] montre une diminution significative du nombre de transfusions chez les enfants recevant 100 à 300 U.kg⁻¹ d'EPO 3 fois/semaine, débutée au 10^{ème} jour de vie. Cependant, les sujets témoins n'étaient pas tirés au sort.

Avec des posologies plus faibles (50 à 150 U.kg⁻¹ 2 fois/semaine) et un traitement précoce, il a été possible de réduire significativement le nombre de transfusions [832].

L'étude de Shannon [833] concernait des enfants de poids de naissance inférieur à 1 250 g, traités au 24^{ème} jour de vie et ayant déjà reçu en moyenne 3,5 transfusions. Les critères de transfusion étaient très stricts. A partir du début

du traitement, il a été possible de diminuer significativement à la fois le nombre et le volume de transfusions par enfant dans le groupe traité.

L'étude de Maier [834] concernait 241 enfants de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 kg, recevant 200 U/kg/jour d'EPO par voie sous-cutanée pendant 6 semaines à partir du quatrième jour de vie. Pour être inclus dans l'étude, les enfants devaient avoir un Ht à la naissance entre 0,40 et 0,60, et ne pas nécessiter une FiO₂ supérieure à 0,40. Un tel traitement permettait une diminution significative du nombre de transfusions par enfant (0,87 vs 1,25), ainsi que du volume total transfusé (13,4±0,9 mL.kg⁻¹ vs 28,7±4,7 mL.kg⁻¹), ceci associé à une économie de 127 \$ par patient.

Une étude multicentrique de Maier [835] montre que pour des prématurés de moins de 30 semaines d'âge gestationnel et de moins de 1 000 g de poids de naissance, une dose d'EPO de 1 500 U/kg/semaine n'est pas plus efficace qu'une dose de 750 U/kg/semaine.

L'EPO a obtenu l'AMM en néonatalogie en 1996 (Recormon®) « Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré d'un poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines ».

Les points suivants sont à souligner [836, 837] : l'établissement de règles strictes de transfusion, pour lesquelles il n'y a toujours pas de consensus, et la limitation du nombre de prélèvements sanguins. Deux approches permettent de limiter les transfusions : une posologie suffisante d'EPO, commencée précocement et poursuivie suffisamment longtemps, et une supplémentation orale en fer adaptée et aussi précoce que possible. L'orientation actuelle est de commencer le traitement dès la première semaine de vie, à la dose de 750 U/kg/semaine, chez des enfants d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines, en essayant d'apporter du fer progressivement afin d'atteindre la dose de 6 à 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de fer élément lors de l'alimentation entérale complète.

Des études complémentaires restent nécessaires afin de déterminer l'efficacité du traitement par EPO en termes de réduction du nombre de donneurs aux quels les patients sont exposés, dans le contexte actuel, qui a été marqué par une réduction de la pratique de transfusions de CGR grâce à la réduction des prélèvements sanguins à fins diagnostiques et à l'adoption de critères transfusionnels restrictifs [838-840].

5.4. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES EN NEONATALOGIE

5.4.1. Seuil transfusionnel

La détermination d'une indication transfusionnelle chez le nouveau-né ne saurait s'apprécier sur la simple comparaison des valeurs de ses paramètres hématologiques tels que [Hb] ou Ht, aux valeurs normales pour cet âge.

La transfusion de CGR a pour but d'améliorer le transport d'oxygène ($\dot{V}aO_2$) vers les tissus lorsque celui-ci est insuffisant à satisfaire leurs besoins en oxygène. En théorie, compte tenu des risques inhérents à la transfusion sanguine, ce critère devrait être le seul susceptible de déterminer une indication de transfusion de CGR.

- *Bases physiopathologiques*

$\dot{V}aO_2$ ne dépend pas uniquement des facteurs hématologiques affectés par la transfusion de CGR, mais de l'ensemble des facteurs hémodynamiques, respiratoires et hématologiques qui le constituent selon la relation :

$$\dot{V}aO_2 = \dot{Q} \times CaO_2$$

\dot{Q} désigne le débit cardiaque.

CaO_2 est directement proportionnelle à $[\text{Hb}]$ et à la saturation du sang artériel en O_2 (SaO_2) :

$$\text{CaO}_2 = 1,39 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2$$

Les besoins tissulaires en oxygène sont représentés par la consommation en oxygène $\dot{V}\text{O}_2$.

L'évaluation de $\dot{T}\text{aO}_2$, de $\dot{V}\text{O}_2$ et de leur relation, et l'évaluation de l'extraction fractionnelle de l'oxygène ou de la saturation du sang veineux mélangé en oxygène permet en théorie de définir un seuil susceptible d'altérer l'oxygénation tissulaire. La $\dot{V}\text{O}_2$ est indépendante de $\dot{T}\text{aO}_2$ lorsque celui-ci est suffisant à assurer l'oxygénation tissulaire. Seule une valeur de $\dot{T}\text{aO}_2$ inférieure à un seuil critique entraîne une diminution de la $\dot{V}\text{O}_2$ et un déficit d'oxygénation tissulaire : il s'agit de la $\dot{T}\text{aO}_2$ critique ($\dot{T}\text{aO}_2$ crit).

Cependant, tant $\dot{T}\text{aO}_2$ que $\dot{V}\text{O}_2$ et l'existence éventuelle d'une dépendance de $\dot{V}\text{O}_2$ et $\dot{T}\text{aO}_2$ sont actuellement difficilement objectivables en pratique clinique chez le nouveau-né, en particulier en dehors des situations où il requiert des soins intensifs.

La valeur de $\dot{T}\text{aO}_2$ crit n'est pas connue chez le nouveau-né, alors que les caractéristiques physiologiques propres à cet âge de la vie ne permettent pas de considérer qu'elle soit comparable à la valeur de l'adulte.

Il est par ailleurs vraisemblable que la valeur de $\dot{T}\text{aO}_2$ crit soit différente selon l'âge gestationnel et l'âge postnatal.

Toute modification d' $[\text{Hb}]$ entraîne donc une modification proportionnelle de CaO_2 . A l'inverse, une variation de $[\text{Hb}]$ induit une variation opposée du débit sanguin liée au changement de viscosité sanguine. Ainsi, une réduction de $[\text{Hb}]$ induit deux effets antagonistes en terme de $\dot{T}\text{aO}_2$: l'un consiste en une augmentation de \dot{Q} , alors que l'autre résulte en une réduction du CaO_2 . Ces phénomènes peuvent expliquer qu'expérimentalement $\dot{T}\text{aO}_2$ varie de façon minimale pour des variations larges de l'Ht comprise entre 25 et 45%. Ils impliquent un certain nombre d'adaptations du système cardio-vasculaire :

- une augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule gauche liée à la fois à une réduction de la postcharge et à une augmentation de la précharge [841] ;
- une adaptation microcirculatoire qui associe une redistribution vasculaire au profit essentiellement des territoires coronaires et cérébraux et une amélioration de la capacité des tissus à extraire l' O_2 par notamment une réduction de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 (synthèse de 2,3-DPG).

Chez le nouveau-né en détresse respiratoire, certaines données de la physiopathologie laissent penser que l'amplitude de ces phénomènes est probablement réduite. Les réserves inotropes du cœur à cet âge de la vie sont réduites, avec pour conséquence des difficultés à adapter le volume d'éjection systolique aux modifications circulatoires. L'HbF, qui représente presque 100% de la totalité de l'Hb de l'enfant prématuré, est plus affine pour l' O_2 que l'Hb adulte : l'extraction tissulaire d' O_2 peut donc être limitée [788]. Par ailleurs, la gravité de la pathologie respiratoire associée peut à la fois restreindre les capacités d'adaptations cardio-vasculaires et générer une hypoxémie, troisième source majeure de chute de la $\dot{T}\text{aO}_2$. Enfin, la normalisation de la volémie est une condition nécessaire à cette adaptation.

- *Détermination des indications de transfusion de CGR*

Bien que la définition d'un seuil transfusionnel à partir d'un facteur purement hématologique tel qu'une $[\text{Hb}]$ ou un Ht soit approximative, en l'absence de paramètres plus fiables utilisables en routine, de nombreuses recommandations professionnelles publiées dans la littérature s'appuient sur des valeurs hématologiques censées représenter une valeur de sécurité de $\dot{T}\text{aO}_2$, tous facteurs hémodynamiques et respiratoires supposés égaux par ailleurs. Ces valeurs reposent généralement sur la base d'un accord professionnel, en l'absence de données suffisantes validées,

issues d'études contrôlées, évaluant la pertinence d'une indication transfusionnelle à un seuil donné pour une population de patients à terme ou prématurés.

Le plus souvent, l'indication transfusionnelle est donc posée sur la base d'un faisceau d'arguments visant à assurer un transport d'oxygène de sécurité.

L'indication de la transfusion de globules rouges dépend ainsi à la fois :

- après correction d'éventuelles altérations hémodynamiques et respiratoires, de l'importance de l'écart des paramètres hématologiques observés (habituellement l'Hb et de l'Ht) par rapport à leur valeur normale, laquelle est dépendante
 - de l'âge gestationnel
 - de l'âge postnatal ;
- du contexte pathologique (par exemple une insuffisance respiratoire) et des facteurs de risque (par exemple lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue) associés ;
- de la rapidité de constitution de l'anémie ;
- de l'existence de signes cliniques d'intolérance de l'anémie ;
- des possibilités de régénération médullaire.

Des critères validés permettant d'apprécier la gravité de l'anémie chez les nouveau-nés font actuellement défaut. Des études sont souhaitables pour les définir.

5.4.2. Mesure de l'anémie

La littérature ne fournit pas de définition ni de marqueur biologique de l'anémie du nouveau-né qui soit à la fois fiable et utilisable en pratique médicale courante [391, 802]. Bien que différentes approches soient actuellement en cours d'exploration, il n'existe pas de test diagnostique de référence, clinique ou de laboratoire, qui puisse apprécier le défaut d'oxygénation lié véritablement à l'anémie et qui puisse désigner quel prématuré va bénéficier d'une transfusion [842].

- *Ht et concentration en Hb*

Il est établi que la détermination capillaire de l'Ht du prématuré n'est pas bien corrélée à sa masse de globules rouges [843, 844]. L'Ht ou l'[Hb] ne sont pas bien corrélés aux symptômes de l'anémie et à l'évolution de ces symptômes après transfusion [845, 846, 847].

L'Ht reflète à la fois la masse globulaire et le volume plasmatique, dont il correspond au rapport, et n'est pas directement proportionnel à la capacité de transport sanguin d'O₂ [802]. De plus, l'Ht n'est pas un bon indicateur du volume sanguin total chez le sujet malade. Chez le prématuré malade peut exister un état d'hyperperméabilité capillaire à l'origine d'une extravasation plasmatique. Ceci explique que l'Ht ne soit pas un bon reflet du volume sanguin et de la capacité de transport de l'O₂ [802].

La détermination de l'Ht par un prélèvement capillaire périphérique donne des valeurs supérieures (de 3,7 ± 2,7%) à la détermination de l'Ht par voie veineuse [843]. Le réchauffement du talon avant le prélèvement capillaire réduit cette différence [843].

Les études comparant [Hb] et Ht manquent en néonatalogie. L'[Hb] est supposée être étroitement liée à l'Ht : Hb = 13 g.dL⁻¹ correspond à Ht = 40%, Hb = 10 g.dL⁻¹ à Ht = 30% [848]. En pratique, [Hb] et Ht sont utilisés pour apprécier l'anémie du nouveau-né [391, 802, 842, 843].

L'Ht et l'Hb ne sont comparables qu'aux valeurs de référence et leur prise en compte en tant qu'indicateurs en vue d'une transfusion sanguine fait abstraction de l'état des besoins tissulaires en oxygène et des autres facteurs du $\dot{V}aO_2$.

- *Autres marqueurs hématologiques de l'anémie*

- Masse des globules rouges

La masse des globules rouges (« Red Cell Volume » ou RCV) est corrélée au taux d'Ht : $Ht = RCV / (RCV + \text{Volume plasmatique})$ ou encore $Ht = RCV / VST$ [802]. Il est établi qu'un RCV inférieur à 25 mL.kg^{-1} est une valeur seuil en dessous de laquelle apparaît au repos une augmentation du débit cardiaque [849]. Le RCV est une mesure unique appréciant à la fois l'Ht et le VST. Il est considéré par certains comme le paramètre permettant d'apprécier les besoins transfusionnels du nouveau-né. Il est supposé que le RCV doit être maintenu la première semaine de vie aux alentours de 45 mL.kg^{-1} et à l'âge de 8-10 semaines aux alentours de 30 mL.kg^{-1} [802].

Malheureusement, les techniques de détermination de la masse globulaire du nouveau-né existent mais ne sont pas utilisables en pratique néonatale courante [848]. Il n'est pas possible d'utiliser des marqueurs isotopiques chez un nouveau-né. Ont été proposés, pour apprécier la masse globulaire du nouveau-né, la dilution de l'HbF en cours de transfusion (dilution par apport de globules rouges de type adulte) [850] et la dilution de la biotine [849]. Ces techniques ne sont pas développées en pratique de routine.

- Oxygène disponible

L'évaluation de l'oxygène disponible prend en compte les caractéristiques du $\dot{V}aO_2$ liées à la présence d'hémoglobine fœtale [851].

- Marqueurs hématologiques d'anémie

Ils ne sont comparables qu'aux valeurs de référence et leur prise en compte en tant qu'indicateurs en vue d'une transfusion sanguine fait abstraction de l'état des besoins tissulaires en oxygène et des autres facteurs du $\dot{V}aO_2$.

- *Marqueurs de l'oxygénation tissulaire et anémie*

- Lactates sanguins

La valeur prédictive de l'augmentation de la concentration d'acide lactique sérique pour juger de la mauvaise tolérance de l'anémie n'est pas définitivement évaluée [796]. La concentration des lactates circulants s'est avérée corrélée à d'autres indicateurs de mauvaise tolérance d'une anémie expérimentale chez l'agneau nouveau-né [852]. Le recours aux lactates sanguins se heurte à la possibilité de l'intervention de facteurs confondants tels que les caractéristiques de l'hémodynamique et du métabolisme des lactates.

- Evaluation de la relation entre $\dot{V}aO_2$ et $\dot{V}O_2$ par une méthode non invasive

L'appréciation de l'adéquation de $\dot{V}aO_2$ à $\dot{V}O_2$ nécessite plusieurs mesures des deux paramètres, ou l'évaluation de leur relation par la mesure de l'extraction fractionnelle de l'oxygène ou de la saturation du sang veineux mêlé en oxygène. Normalement, $\dot{V}O_2$ est indépendante de $\dot{V}aO_2$ lorsque celui-ci varie. Dans ce modèle, la mise en évidence d'une dépendance de $\dot{V}O_2$ de $\dot{V}aO_2$ caractérise l'insuffisance de $\dot{V}aO_2$ par rapport aux besoins. Le

rapport $\dot{T}aO_2 / \dot{V}O_2$ définit le coefficient d'extraction de l'O₂. Une étude expérimentale réalisée chez l'agneau nouveau-né décrit les altérations des paramètres hémodynamiques et des paramètres d'oxygénation systémique en fonction de la gravité de l'anémie, et au cours d'une transfusion de globules rouges [852]. Les méthodes d'évaluation de la relation entre $\dot{T}aO_2$ et $\dot{V}O_2$ utilisées chez l'adulte (cathétérisme cardiaque droit avec sonde de Swan Ganz, calorimétrie indirecte) ne sont pas utilisables en pratique chez le nouveau-né. Une approche non invasive de différentes circulations régionales, par une méthode de spectroscopie dans le proche infra-rouge (NIRS) associée à une occlusion veineuse, est en cours d'étude.

Dans une étude chez des prématurés, le coefficient d'extraction périphérique de l'O₂ était augmenté chez les patients anémiques considérés symptomatiques par rapport aux autres patients anémiques, et était réduit par une transfusion de CGR, ce qui témoignait d'une meilleure disponibilité de l'O₂. Le coefficient d'extraction de l'O₂ était corrélé au RCV [853]. Dans une autre étude évaluant le coefficient d'extraction cérébrale de l'O₂ chez des prématurés malades, celui-ci se révélait non altéré chez les patients anémiques par rapport aux patients témoins, bien qu'il ait été modérément augmenté par la transfusion de CGR, ce qui suggérait la mise en jeu de l'autorégulation du débit sanguin cérébral [854].

Une autre étude réalisée chez des prématurés anémiques montre que l'oxygénation cérébrale est augmentée et que la vélocité du flux sanguin cérébral est diminuée par une transfusion de CGR, sans que le bénéfice de ces changements ne puisse être mis en évidence par la méthodologie utilisée [855].

- *Autres marqueurs*

La concentration d'EPO circulante s'est avérée corrélée au retentissement hémodynamique et aux conséquences sur l'oxygénation tissulaire d'une anémie expérimentale réalisée chez l'agneau nouveau-né [852].

5.4.3. Transfusion de globules rouges pour améliorer le transport d'oxygène et corriger un collapsus

- *Nouveau-né en situation d'insuffisance respiratoire*

Chez le nouveau-né en détresse respiratoire sévère, en particulier s'il nécessite un support ventilatoire, le seuil de [Hb] < 12-13 g.dL⁻¹ ou Ht < 35-40% est habituellement recommandé, bien qu'il ait l'inconvénient de ne pas tenir compte de l'âge gestationnel, et qu'il ne soit pas validé par des études contrôlées. L'objectif est d'améliorer à la fois le transport en O₂ par augmentation du contenu artériel en O₂ et la délivrance tissulaire en O₂ par une transfusion de globules rouges contenant de l'Hb de type adulte moins affine que l'HbF. Quoique ces pratiques soient largement recommandées [386, 725, 784, 787, 799, 800], il n'existe pas de preuves indiscutables de leur efficacité et elles reposent essentiellement sur un accord professionnel. Des études basées sur la mesure de $\dot{T}aO_2$ et de la consommation en O₂ sont nécessaires pour valider cette recommandation. Les valeurs de référence de [Hb] et de Ht étant proportionnelles à l'âge gestationnel chez le prématuré, il n'est en tout état de cause pas possible de définir un seuil transfusionnel unique chez le nouveau-né.

- *Collapsus*

L'hypoxie d'origine anémique est habituellement moins bien tolérée que l'hypoxie d'origine hypoxémique, en particulier si l'anémie est hypovolémique [856].

Une perte sanguine brutale supérieure à 10% du volume sanguin circulant a également constitué une indication recommandée [386, 725, 784, 787, 799, 800]. Cette valeur repose cependant sur un choix essentiellement arbitraire, et ne saurait constituer une indication à elle seule. Cette valeur repose cependant sur un choix essentiellement arbitraire, et ne saurait constituer une indication à elle seule. Il est proposé de ne retenir ce seuil qu'au titre d'une valeur en deçà de laquelle il n'y a *a priori* pas d'indication de

transfusion de CGR. Pour des pertes sanguines brutales supérieures à 10% du volume sanguin circulant, l'indication de transfusion de CGR n'est pas systématique et est appréciée dans chaque cas individuel en fonction des critères de transformation et de qualification des produits (cf. 5.1.1), et principalement en fonction de la tolérance de l'anémie à l'égard de l'oxygénation tissulaire et de la persistance ou non de l'hémorragie causale. En particulier, il est important de tenir compte de l'hypovolémie associée, laquelle peut en partie au moins être corrigée par d'autres solutions d'expansion volémique que des produits sanguins labiles.

Un collapsus dont l'origine n'est pas hémorragique n'est pas une indication reconnue de transfusion de CGR [386, 725, 784, 787, 799, 800]. Le maintien de la volémie par le remplissage vasculaire prime et fait surseoir à la transfusion le plus souvent.

5.4.4. Transfusion de globules rouges chez le grand prématuré

Certaines manifestations cliniques sont supposées être les reflets d'une anémie du grand prématuré : dyspnée, tachycardie, tachypnée, difficultés d'alimentation, diminution de l'activité, pâleur [851].

D'autres manifestations, comme les apnées [857-860], les épisodes de bradycardie [860], l'absence de gain pondéral [861], ont également été attribuées à l'anémie. Certaines études remettent en cause le lien entre anémie et apnée [846, 862], anémie et accès de bradycardie [846].

L'effet de la transfusion de globules rouges sur ces signes cliniques fait l'objet d'études aux résultats très contradictoires : certaines études montrent un bénéfice pour l'enfant transfusé [788, 851, 853, 857-860], d'autres études n'objectivent aucun bénéfice pour l'enfant transfusé, ou un bénéfice lié à l'expansion volémique réalisée par le volume transfusé, indépendamment de sa nature [845, 846, 862-864].

Les raisons de ces discordances sont multiples : absence de moyen diagnostique biologique simple et fiable de l'anémie du prématuré, absence de définition univoque du signe clinique étudié, absence de description du signe clinique étudié dans une population non anémique, absence de randomisation du traitement par transfusion, effectif non suffisant des cohortes étudiées.

Aucune publication n'a un niveau de preuve suffisant pour établir la responsabilité de l'anémie dans la survenue des signes cliniques étudiés ou l'efficacité de la transfusion sur leur évolution [785, 788, 802, 830].

Devant l'absence de validité scientifique des critères de transfusion de globules rouges chez le prématuré, les sociétés savantes pédiatriques et associations de banques du sang américaine, canadienne, britannique [386, 725, 784, 785, 787, 789, 797-802] ont établi certaines recommandations.

Ces recommandations sur la transfusion de globules rouges s'accordent sur la nécessité de transfuser le nouveau-né à terme ou prématuré devant la conjonction de signes cliniques supposés liés à l'anémie et d'une [Hb] ou d'un Ht bas. La nécessité de transfuser un nouveau-né ou un prématuré pour maintenir un certain seuil d'Hb ou d'Ht n'est pas reconnue en l'absence de manifestations cliniques supposées liées à l'anémie et/ou d'un taux anormalement bas de réticulocytes.

Plus récemment, ce sont les essais thérapeutiques avec l'EPO au cours de l'anémie du prématuré [825-834, 865-867] qui ont fourni des informations sur les pratiques transfusionnelles en dehors du monde anglo-saxon. Ces informations sont par ailleurs plus spécifiques de la grande prématurité.

Il apparaît que l'âge de l'enfant au moment de la transfusion sert à établir des seuils transfusionnels. Cette notion n'apparaît pas dans les recommandations anglo-saxonnes. L'indication de transfusion pour maintenir un certain seuil d'Hb ou d'Ht est également retenue par la majorité des auteurs. Mais là encore, ces études ne mentionnent pas la validité de ces pratiques transfusionnelles notamment en ce qui concerne la transfusion sanguine au vu d'un taux bas d'Ht seul.

Différentes études montrent par ailleurs qu'il a été possible de réduire les indications de transfusion de CGR chez le grand prématuré par l'adoption de critères transfusionnels restrictifs sans qu'il n'ait été mis en évidence de conséquence délétère de ces pratiques sur la morbidité et la mortalité néonatales [868-871].

En conclusion, si certains semblent retenir la notion de seuil transfusionnel chez le grand prématuré asymptomatique, aucune validation scientifique de cette attitude n'est reconnue.

Il n'est pas possible en l'état actuel de connaissance de recommander un seuil de transfusion de CGR chez le prématuré, symptomatique ou non. Il est proposé de retenir à titre indicatif les seuils au-delà desquels une transfusion de CGR n'est *a priori* pas indiquée :

- 12 g.dL⁻¹ de [Hb] au cours de la période initiale des soins intensifs
- 10 g.dL⁻¹ de [Hb] au cours de la période suivante des 2 premières semaines de vie
- 7 g.dL⁻¹ de [Hb] et une concentration de réticulocytes de 100 000 mm⁻³, ultérieurement.

L'indication de transfusion de CGR peut et doit être appréciée dans chaque cas individuel en fonction des critères de transformation et de qualification des produits (cf. 5.1.1), en particulier l'existence de signes de régénération médullaire, et après optimisation des facteurs nutritionnels susceptibles d'influencer l'anémie (notamment les apports de fer).

5.5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES HOMOLOGUES CHEZ LE FŒTUS ET LE NOUVEAU-NE

5.5.1. Transfusion et exsanguino-transfusion chez le fœtus

- *Indications*

Les indications de transfusion de globules rouges *in utero* résident essentiellement dans les anémies fœtales sévères liées aux allo-immunisations dans le système RH ou les autres systèmes de groupes sanguins [872]. Plus rarement, l'anémie fœtale est liée à une infection par le parvovirus B19 ou à une hémorragie fœto-maternelle massive.

Les indications transfusionnelles doivent tenir compte des risques inhérents à la transfusion du fœtus. Ceux-ci comportent :

- le risque interventionnel fœtal, qui peut être évalué entre 1 et 3% en terme de létalité ;
- le risque de réactivation de l'allo-immunisation fœto-maternelle du fait de l'abord vasculaire fœtal, notamment lorsqu'il est transplacentaire, car il peut mettre en communication les circulations fœtale et maternelle ;
- le risque infectieux post-transfusionnel pour la mère, qui peut être lié à l'injection de sang dans les lacs sanguins maternels, à une hémorragie fœto-maternelle ou à un saignement intra-amniotique.

L'indication de prélèvement sanguin fœtal et la date de sa réalisation sont établies sur un faisceau d'arguments incluant [873-,879]:

- l'existence ou non d'œdèmes fœtaux ou d'anasarque, ou d'altération du bien-être fœtal à l'échographie-Doppler ;

- le Δ de densité optique de la bilirubine à 450 nm (ΔOD 450) dans le liquide amniotique s'il est rapidement croissant (diagramme de Liley) ;
- une discordance entre la concentration sérique des allo-anticorps maternels et les résultats du ΔOD 450 ;
- les antécédents obstétricaux et en particuliers le terme auquel est survenue une éventuelle complication d'allo-immunisation lors d'une grossesse antérieure ;
- la nécessité d'obtenir le groupe sanguin fœtal (mais il peut être aussi obtenu aujourd'hui par PCR (Polymerase Chain Reaction) sur les cellules du liquide amniotique) ;
- l'existence d'anomalies du rythme cardiaque fœtal évoquant une mauvaise tolérance de l'anémie par le fœtus (rythme dit « sinusoïdal »).

Etant donné le risque fœtal, la ponction de sang fœtal doit être réalisée en ayant les moyens de réaliser une transfusion si le degré d'anémie du fœtus la justifie.

Les indications transfusionnelles sont déterminées en fonction de [Hb] chez le fœtus, de sa cinétique d'évolution (en cas de transfusions itératives), de la concentration d'anticorps présents dans le sang fœtal, de l'importance de l'érythroblastose et de la réticulocytose fœtales. Aucune étude contrôlée ne valide un seuil à partir duquel les bénéfices de la transfusion apparaissent supérieurs à ses inconvénients. Les seuils les plus couramment utilisés sont :

- une [Hb] chez le fœtus inférieure à 10 g.dL^{-1} ou un Ht fœtal inférieur à 30% [872]. Ce seuil est cependant discutable car il ne tient pas compte de l'âge gestationnel ;
- une [Hb] chez le fœtus inférieure à 7 g.dL^{-1} au deuxième trimestre, inférieure à 9 g.dL^{-1} au troisième trimestre ;
- une [Hb] chez le fœtus inférieure à - 2 DS par rapport aux normes pour l'âge gestationnel [880].

- *Modalités*

Le but de la transfusion intra-utérine est de corriger l'anémie et, ainsi, d'améliorer l'oxygénation tissulaire fœtale, dans le but et de prolonger la durée de la grossesse.

La transfusion intravasculaire apparaît plus performante que la transfusion intrapéritonéale, qui n'est réalisée que lorsque la transfusion intravasculaire est impossible, notamment à des termes très précoces ; mais, elle nécessite un personnel expérimenté.

Un accord se dégage pour définir les caractéristiques des CGR qui doivent être utilisés pour les transfusions *in utero* [872, 881] :

- CGR de moins de 5 jours, dont le contenu en Hb ou l'Ht (si possible autour de 80%) sont connus ;
- de groupe O, dépourvus d'hémolyse ;
- compatibles avec le sérum de la mère, en respectant impérativement l'antigénocompatibilité dans les systèmes RH et KELL, et éventuellement dans les autres systèmes reconnus immunogènes (Duffy, Kidd, Ss) ;
- irradiés ;
- si possible CMV négatifs.

Pour une transfusion intravasculaire, le volume transfusionnel peut être déterminé sur le plan théorique par la formule :

$$\text{Volume à transfuser (en mL)} = \frac{([\text{Hb}] \text{ désirée} - [\text{Hb}] \text{ fœtale}) \times \text{VSFP}}{([\text{Hb}] \text{ du produit} - [\text{Hb}] \text{ désirée})}$$

VSFP = volume sanguin fœto-placentaire

Le VSFP est de 90 à 120 mL.kg⁻¹ de poids fœtal. On procède habituellement à une détermination pertransfusionnelle de la [Hb] du sang fœtal lorsque les 2/3 du volume théorique ont été transfusés. L'objectif final est en général fixé à une [Hb] de 16 à 17 g.dL⁻¹ ou un Ht fœtal de 45 à 50%. Des valeurs inférieures doivent être visées en cas d'anasarque fœto-placentaire.

L'adéquation du volume transfusé est appréciée par les résultats des numérations sanguines fœtales réalisées en cours de transfusion.

Il n'existe pas d'argument objectif dans la littérature pour préconiser une exsanguino-transfusion *in utero* plutôt qu'une transfusion simple chez un fœtus anémique ne présentant pas de signe d'anasarque. A partir de la date de viabilité fœtale une surveillance du bien-être fœtal est nécessaire durant les heures qui suivent la transfusion *in utero* [874-878, 882].

5.5.2. Exsanguino-transfusion chez le nouveau-né

- *Indications*

L'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né a été proposée principalement dans la maladie hémolytique du nouveau-né, dans le but de soustraire des globules rouges recouverts d'anticorps immuns, de soustraire ces anticorps immuns, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie [883]. L'objectif de l'exsanguino-transfusion est d'éviter l'ictère nucléaire et les autres formes de neurotoxicité de la bilirubine.

L'exsanguino-transfusion a fait l'objet d'une étude contrôlée montrant qu'elle améliore la survie des enfants présentant une allo-immunisation fœto-maternelle RH [884]. Dans la maladie hémolytique du nouveau-né, et en particulier en cas d'immunisation RH, différents seuils de concentration de bilirubinémie indiquant une exsanguino-transfusion ont été proposés à partir d'études le plus souvent non contrôlées. Les seuils et abaques proposées pour la concentration de bilirubine totale [885-887] ou de bilirubine non liée à l'albumine [888] sont variables et controversés, chez le nouveau-né à terme comme chez le prématuré [889, 890].

La majorité des auteurs s'accorde pour retenir :

- un seuil d'indication de l'exsanguino-transfusion progressivement croissant avec l'âge postnatal jusqu'au troisième jour de vie ;
- ce seuil est abaissé lorsque l'enfant est prématuré ou de faible poids de naissance, et lorsqu'il existe ou a existé des conditions susceptibles d'altérer la barrière hémocéphalique immature, telle qu'une souffrance fœtale aiguë ou une acidose métabolique.

Les valeurs retenues le plus fréquemment, pour l'indication d'exsanguino-transfusion, chez le nouveau-né à terme ayant une immunisation RH, à partir du 3^{ème} jour, sont de 340 à 430 µmol.L⁻¹ de bilirubine totale [885, 886].

Elles atteignent 540 µmol.L⁻¹ dans les ictères observés chez le nouveau-né à terme sain, en l'absence d'immunisation RH [891].

Différentes méthodes, en cours d'étude, ont été proposées pour affiner le risque de neurotoxicité de la bilirubine, telles que le dosage ou le calcul de la bilirubine non liée à l'albumine, la production de monoxyde de carbone.

L'efficacité thérapeutique de l'exsanguino-transfusion dans la prévention de l'ictère nucléaire du nouveau-né ou de possibles troubles sensoriels liés à la toxicité de la bilirubine n'a pas fait l'objet d'études contrôlées. Une photothérapie efficace et contrôlée est le traitement de première intention des cas d'hyperbilirubinémie néonatale. Elle

permet souvent d'éviter le recours à l'exsanguino-transfusion lorsqu'elle est intensive. Il est possible que le développement du recours aux transfusions *in utero* puissent réduire encore à l'avenir les indications d'exsanguino-transfusion.

Une technique d'exsanguino-transfusion partielle peut être employée pour le traitement d'une anémie profonde associée à un état d'anasarque ou à un état hypervolémique faisant craindre une mauvaise tolérance d'une transfusion sanguine simple.

D'autres indications des exsanguino-transfusions ont été proposées, telles que les CIVD et certaines erreurs innées du métabolisme de révélation néonatale. Le traitement optimal des causes de CIVD tend à en faire disparaître les indications. Le traitement des erreurs innées du métabolisme est orienté vers les techniques d'hémodiafiltration.

- *Modalités*

Le sang total ou reconstitué à partir de CGR conservés moins de 5 jours et de PFC peut être utilisé [883]. Pour certains, les produits utilisés doivent être même conservés moins de 3 jours ; mais, il n'existe pas d'étude concluant à un meilleur rendement transfusionnel avec de tels produits.

Il est recommandé de recourir à des CGR de groupes sanguins et phénotype compatibles avec les groupes sanguins du nouveau-né et de sa mère, phénotypés RH-KELL et irradiés. Cette dernière précaution, nécessaire chez le prématuré, peut être recommandée également chez le nouveau-né à terme, un cas de GVH post-transfusionnelle ayant été décrit chez un nouveau-né à terme ayant reçu des transfusions massives dans les suites d'un traitement par ECMO [892].

La déplasmatisation peut représenter une alternative à l'utilisation de CGR conservé moins de 7 jours, en ce qui concerne notamment les risques attribués au milieu de conservation. Cette attitude n'a pas encore été évaluée en clinique [791].

Le recours à l'albumine humaine à la place du PFC pour la reconstitution du sang a été proposé. Mais, il n'existe pas d'étude établissant sa tolérance et son efficacité en matière de pouvoir tampon et de coagulation sanguine.

Le volume échangé doit être égal à 2 fois le volume sanguin total de l'enfant. La volémie du nouveau-né est habituellement considérée comme étant de 80 mL.kg⁻¹ [880].

BIBLIOGRAPHIE

- 386- British committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Guidelines for administration of blood products: transfusion of infants and neonates.
Transfusion Medicine 1994 ; 4 : 63-9.
- 391- Strauss RG. Red Blood Cell Transfusion Practices in the Neonate.
Clin Perinatol 1995 ; 22 : 641-55.
- 725- Blanchette VS, Hume HA, Levy GJ, Luban NLC, Strauss RG. Guidelines for auditing pediatric blood transfusion practices.
Am J Dis Child 1991 ; 145 : 787-96.
- 744- Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for transfusion of erythrocytes to neonates and premature infants.
Can Med Assoc J 1992 ; 147 : 1781-6.
- 745- Luban NLC. Review of neonatal red cell transfusion practices.
Blood Rev 1994 ; 8 : 148-53.
- 747- DePalma L, Luban NLC. Blood component therapy in the perinatal period: guidelines and recommendations.
Semin Perinatol 1990 ; 14 : 403-15.
- 748- Stockman JA. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse.
Pediatr Clin North Am 1986 ; 33 : 111-28.
- 749- Strauss RG. Transfusion therapy in neonates.
Am J Dis Child 1991 ; 145 : 904-11.
- 751- Luban NLC, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions.
Transfusion 1991 ; 31 : 229-35.
- 753- Liu EA, Mannino FL, Lane TA. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates.
J Pediatr 1994 ; 125 : 92-6.
- 754- Delivoria-Papadopoulos M, Roncevic NP, Oski FA. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin.
Pediatr Res 1971 ; 5 : 235-45.
- 757- Levy G, Strauss RG, Hume H, Schloz L, Albanese MA, Blazina J, Werner A, Sotelo-Avila C, Barrasso C, Blanchette V *et al.* National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy.
Pediatrics 1993 ; 91 : 523-9.
- 760- Strauss RG, Blanchette VS, Hume H, Levy GJ, Schloz L, Blazina JF, Werner AL, Sotelo-Avila C, Barrasso C, Hines D. National acceptability of American Association of Blood Banks pediatric hemotherapy committee guidelines for auditing pediatric transfusion practices.
Transfusion 1993 ; 33 : 168-71.
- 762- Wardrop CAJ, Jones JG, Holland BM. Detection, correction and ultimate prevention of anemias in the preterm infant.
Transfus Sci 1991 ; 12 : 257-70.

- 763- Woodson RD. Physiological significance of oxygen dissociation curve shifts.
Crit Care Med 1979 ; 7 : 368-73.
- 766- Lee DA, Slagle TA, Jackson TM, Evans CS. Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older unwashed packed red blood cells.
J Pediatr 1995 ; 126 : 280-6.
- 769- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
Journal Officiel 1993 ; 5 Janvier : 237-46.
- 770- Agence Française du Sang. Recommandation 93/03 : le don dirigé.
Paris : AFS ; 1993.
- 773- Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Randomized trial assessing the feasibility and safety of biologic parents as RBC donors for their preterm infants.
Transfusion 2000 ; 40 : 450-6.
- 784- Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Guidelines for transfusion of erythrocytes to neonates and premature infants.
Can Med Assoc J 1992 ; 147 : 1781-6.
- 785- Luban NLC. Review of neonatal red cell transfusion practices.
Blood Rev 1994 ; 8 : 148-53.
- 786- Pouliquen A, Heshmati F, Brossard Y. Transfusion de globules rouges chez le nouveau-né. Vers la réduction du nombre de donneurs et la transfusion de plus de 7 jours.
Dans : Progrès en néonatalogie XXIIes journées nationales de néonatalogie Paris.
Karger 1993 ; 13 : 68-76.
- 787- DePalma L, Luban NLC. Blood component therapy in the perinatal period: guidelines and recommendations.
Semin Perinatol 1990 ; 14 : 403-15.
- 788- Stockman JA. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse.
Pediatr Clin North Am 1986 ; 33 : 111-28.
- 789- Strauss RG. Transfusion therapy in neonates.
Am J Dis Child 1991 ; 145 : 904-11.
- 790- Patten E, Robbins M, Vincent J, Richardson J, Hokanson J. Use of red blood cells older than five days for neonatal transfusion.
J Perinatol 1991 ; 11 : 37-40.
- 791- Luban NLC, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions.
Transfusion 1991 ; 31 : 229-35.
- 792- Goodstein MH, Locke RG, Wlodarczyk D, Goldsmith LS, Rubenstein SD, Herman JH. Comparison of two preservation solutions for erythrocyte transfusions in newborn infants.
J Pediatr 1993 ; 123 : 783-8.

793- Liu EA, Mannino FL, Lane TA. Prospective, randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion program for premature neonates.
J Pediatr 1994 ; 125 : 92-6.

794- Delivoria-Papadopoulos M, Roncevic NP, Oski FA. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: the role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin.
Pediatr Res 1971; 5 : 235-45.

795- Dallman PR. Anemia of prematurity.
Ann Rev Med 1981 ; 32 : 143-60.

796- Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate.
Clin Perinatol 1995 ; 22 : 609-25.

797- Levy G, Strauss RG, Hume H, Schloz L, Albanese MA, Blazina J, Werner A, Sotelo-Avila C, Barrasso C, Blanchette V *et al.* National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy.
Pediatrics 1993 ; 91 : 523-9.

798- Robertson NRC. Top up transfusion in neonates.
Arch Dis Child 1987 ; 62 : 984-6.

799- Sacher RA, Luban NLC, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn.
Transf Med Rev 1989 ; 3 : 39-54.

800- Strauss RG, Blanchette VS, Hume H, Levy GJ, Schloz L, Blazina JF, Werner AL, Sotelo-Avila C, Barrasso C, Hines D. National acceptability of American Association of Blood Banks pediatric hemotherapy committee guidelines for auditing pediatric transfusion practices.
Transfusion 1993 ; 33 : 168-71.

801- Strauss RG. Current issues in neonatal transfusions.
Vox Sang 1986 ; 51 : 1-9.

802- Wardrop CAJ, Jones JG, Holland BM. Detection, correction and ultimate prevention of anemias in the preterm infant.
Transfus Sci 1991 ; 12 : 257-70.

803- Woodson RD. Physiological significance of oxygen dissociation curve shifts.
Crit Care Med 1979 ; 7 : 368-73.

804- Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, Forster RE, Oski FA. The role of exchange transfusion in the management of low-birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. I. Initial observations.
J Pediatr 1976 ; 89 : 273-8.

805- Stockman JA, Garcia JF, Oski FA. The anemia of prematurity. Factors governing the erythropoietin response.
N Engl J Med 1977 ; 296 : 647-50.

806- Lee DA, Slagle TA, Jackson TM, Evans CS. Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older unwashed packed red blood cells.
J Pediatr 1995 ; 126 : 280-6.

- 807- Wood A, Wilson N, Skacel P, Thomas R, Tidmarsh E, Yale C, De Silva M. Reducing donor exposure in preterm infants requiring multiple blood transfusions.
Arch Dis Child 1995 ; 72 : F29-33.
- 808- Wang-Rodriguez J, Mannino FL, Liu E, Lane TA. A novel strategy to limit blood donor exposure and blood waste in multiply transfused premature infants.
Transfusion 1996 ; 36 : 64-70.
- 809- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
Journal Officiel 1993 ; 5 Janvier : 237-46.
- 810- Agence Française du Sang. Recommandation 93/03 : le don dirigé.
Paris : AFS ; 1993.
- 811- Cordell RR, Yalon VA, Cigahn-Haskell C, McDonough BP, Perkins HA. Experience with 11.916 designated donors.
Transfusion 1986 ; 26 : 484-6.
- 812- Kruskall MS, Umlas J. Acquired immunodeficiency syndrome and directed blood donations. A dilemma for American medicine.
Arch Surg 1988 ; 123 : 23-5.
- 813- Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, Cress G, Cordle DG. Randomized trial assessing the feasibility and safety of biologic parents as RBC donors for their preterm infants.
Transfusion 2000 ; 40 : 450-6.
- 814- Elbert C, Strauss RG, Barrett F, Goeken NE, Pittner B, Cordle D. Biological mothers may be dangerous blood donors for their neonates.
Acta Haematol 1991 ; 85 : 189-91.
- 815- Moncharmont P, Souillet G, Rigal D, Paris A, Philippe N, David M, Jouvenceaux A. La maladie du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle. A propos de trois observations.
Ann Pediatr 1988 ; 35 : 247-51.
- 816- Sanders MR, Graeber JE. Posttransfusion graft-versus-host disease in infancy.
J Pediatr 1990 ; 117 : 159-63.
- 817- Luban NLC. Transfusion-associated graft-versus-host disease in the neonate expanding the spectrum of disease.
Transfusion 1996 ; 36 : 101-3.
- 818- Ohto H, Anderson KC. Posttransfusion graft-versus-host disease in Japanese newborns.
Transfusion 1996 ; 36 : 117-23.
- 819- Habibi B. Dons dirigés, une illusion à ne pas entretenir.
Revue Fr Transfus Immunohématol 1987 ; 30 : 85-6.
- 820- Velin P, Four R, Matta T, Dupont D. Don de sang dirigé pour la transfusion des prématurés anémiques.
Pédiatrie 1993 ; 48 : 796-800.
- 821- Kinmond S, Aitchison TC, Holland BM, Jones JG, Turner TL, Wardrop CA. Umbilical cord clamping and preterm infants: a randomised trial.
BMJ 1993 ; 306 : 172-5.

- 822- Rabe H, Wacker A, Hülskamp G, Hörnig-Franz I, Schulze-Everding A, Harms E, Cirkel U, Louwen F, Witteler R, Schneider HPG. A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 775-7.
- 823- Bifano EM, Dracker RA, Lorah K, Palit A. Collection and 28-day storage of human placental blood. *Pediatr Res* 1994 ; 36 : 90-4.
- 824- Ballin A, Arbel E, Kenet G, Berar M, Kohelet D, Tanay A, Zakut H, Meytes D. Autologous umbilical cord blood transfusion. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : F181-3.
- 825- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D, Sniderman S, Ballard R, Phibbs RH. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity. Results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991 ; 118 : 949-55.
- 826- Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Li WY, Thompson D, Decelle S, Phibbs RH. Enhancement of erythropoiesis by recombinant human erythropoietin in low birth weight infants. A pilot study. *J Pediatr* 1992 ; 120 : 586-92.
- 827- Ohls RK, Christensen RD. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 781-8.
- 828- Carnielli V, Montini G, Da Riolo R, Dall'Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 98-102.
- 829- Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E, Tsantali C, Tsakiris D. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 675-9.
- 830- Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Whitelaw A, Liestol K, Lindemann R, Groggaard J, Hellebostad M, Saugstad OD, Gronn M *et al.* Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993 ; 69 : 19-23.
- 831- Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Matis J. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics* 1993 ; 92 : 519-23.
- 832- Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993 ; 68 : 291-6.
- 833- Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Gleason CA, Bifano EM, Millard DD, Davis CB *et al.* Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 1-8.
- 834- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G *et al.* The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1173-8.

835- Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, Speer CP, Fellman V, Grauel EL, Groneck P, Wagner M, Moriette G, Salle BL, Verellen G, Scigalla P. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. The European Multicenter rhEPO Study Group.
J Pediatr 1998 ; 132 : 866-70.

836- Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia.
N Engl J Med 1994 ; 330 : 1227-8.

837- Wilimas JA, Crist WM. Erythropoietin: not yet a standard treatment for anemia of prematurity.
Pediatrics 1995 ; 95 : 9-10.

838- Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Largaia M, Digregorio J, Vecchiarelli C, Valverde R, Garcia C, Subotovsky P, Solana C, Gorenstein A. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial.
Pediatrics 2000 ; 105 : 1066-72.

839- Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, Stark AR, Shankaran S, Donovan EF, Close NC, Das A. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial.
Pediatrics 2001 ; 108 : 934-42.

840- Strauss RG. Managing the anemia of prematurity: red blood cell transfusions versus recombinant erythropoietin.
Transf Med Reviews 2001 ; 15 : 213-23.

841- Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity.
J Pediatr 1994 ; 125 : 278-82.

842- Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects.
Clin Perinatol 1995 ; 22 : 657-69.

843- Blanchette VS, Zipursky A. Assessment of anemia in newborn infants.
Clin Perinatol 1984 ; 11 : 489-510.

844- Faxelius G, Raye J, Gutberlet R, Swanstrom S, Tsiantos A, Dolanski E, Dehan M, Dyer N, Lindstrom D, Brill AB, Stahlman M. Red cell volume measurements and acute blood loss in high-risk newborn infants.
J Pediatr 1977 ; 90 : 273-81.

845- Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, Mangurten HH, Benawra RS, Puppala BL. The role of RBC transfusion in the premature infant.
Am J Dis Child 1984 ; 138 : 831-3.

846- Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, Jones MD, Oski FA. Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level.
Pediatrics 1989 ; 84 : 412-7.

847- Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients.
Crit Care Med 1990 ; 18 : 940-4.

- 848- Strauss RG, Sacher RA, Blazina JF, Blanchette VS, Schloz LM, Butch SH, Hume H, Levy GJ, McMican A, Sotelo-Avila C. Commentary on small-volume red cell transfusions for neonatal patients. *Transfusion* 1990 ; 30 : 565-70.
- 849- Hudson I, Cooke A, Holland B, Houston A, Jones JG, Turner T, Wardrop CAJ. Red cell volume and cardiac output in anaemic preterm infants. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 672-5.
- 850- Phillips HM, Holland BM, Abdel-Moiz A, Fayed S, Jones JG, Turner TL, Wardrop CA, Cockburn F. Determination of red-cell mass in assessment and management of anaemia in babies needing blood transfusion. *Lancet* 1986 ; 1 : 882-4.
- 851- Wardrop CAJ, Holland BM, Veale KEA, Jones JG, Gray OP. Nonphysiological anaemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1978 ; 53 : 855-60.
- 852- Widness JA, Lowe LS, Bell EF, Burmeister LF, Mock DM, Kistard JA, Bard H. Adaptive responses during anemia and its correction in lambs. *J Appl Physiol* 2000 ; 88 : 1397-406.
- 853- Wardle SP, Yoxall CW, Crawley E, Weindling AM. Peripheral oxygenation and anemia in preterm babies. *Pediatr Res* 1998 ; 44 : 125-31.
- 854- Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 ; 20 : 272-9.
- 855- Liem KD, Hopman JC, Oeseburg B, De Haan AF, Kollee LA. The effect of blood transfusion and haemodilution on cerebral oxygenation and haemodynamics in newborn infants investigated by near infrared spectrophotometry. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 305-10.
- 856- Andersen C. Critical haemoglobin thresholds in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 ; 84 : F146-48.
- 857- Demaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR. Clinical and laboratory observations. Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. *J Pediatr* 1989 ; 114 : 1039-41.
- 858- Joshi A, Gerhardt T, Shandloff P, Bancalari E. Blood transfusion effect on the respiratory pattern of preterm infants. *Pediatrics* 1987 ; 80 : 79-84.
- 859- Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, Koenig JM, Simmons MA, Noble NA, Kimura RE. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol* 1989 ; 9 : 246-53.
- 860- Stute H, Greiner B, Linderkamp O. Effect of blood transfusion on cardiorespiratory abnormalities in preterm infants. *Arch Dis Child* 1995 ; 72 : F194-5.
- 861- Stockman JA, Clark DA. Weight gain. A response to transfusion in selected preterm infants. *Am J Dis Child* 1984 ; 138 : 828-30.

862- Bifano EM, Smith F, Borer J. Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia.

J Pediatr 1992 ; 120 : 292-6.

863- Meyer J, Sive A, Jacobs P. Empiric red cell transfusion in asymptomatic preterm infants.

Acta Paediatr 1993 ; 82 : 30-4.

864- Poets CF, Pauls U, Bohnhorst B. Effect of blood transfusion on apnoea, bradycardia and hypoxaemia in preterm infants.

Eur J Pediatr 1997 ; 156 : 311-6.

865- Halpérin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, Wyss M. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. A pilot study.

J Pediatr 1990 ; 116 : 779-86.

866- Meyer MP, Meyer JH, Hann FM, Sive AA, Moller G, Jacobs P, Malan AF. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity. Results of a double-blind, placebo-controlled study.

Pediatrics 1994 ; 93 : 918-23.

867- Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial.

J Pediatr 1995 ; 126 : 421-6.

868- Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g.

J Pediatr 2000 ; 136 : 220-4.

869- Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, Johnson Cs, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study.

Pediatrics 1999 ; 104 : 514-8.

870- Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID 3rd, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group.

J Pediatr 1998 ; 133 : 601-7.

871- Alagappan A, Shattuck KE, Malloy MH. Impact of transfusion guidelines on neonatal transfusions.

J Perinatol 1998 ; 18 : 92-7.

872- Ryan G, Morrow RJ. Fetal blood transfusion.

Clin Perinatol 1994; 21 : 573-89.

873- Harman CR. Fetal monitoring in the alloimmunized pregnancy.

Clin Perinatol 1989; 16: 691-733.

874- Copel JA, Grannum PA, Green JJ, Belanger K, Hobbins JC. Pulsed Doppler flow-velocity waveforms in the prediction of fetal hematocrit of the severely isoimmunized pregnancy.

Am J Obstet Gynecol. 1989 ; 161 : 341-4.

875- Legarth J, Lingman G, Stangenberg M, Rahman F. Lack of relation between fetal blood gases and fetal blood flow velocity waveform indices found in rhesus isoimmunised pregnancies.

Br J Obst Gynaecol 1992 ; 99 : 813-6.

876- Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in RH-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation. A proposal for clinical management.
Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1370-6.

877- Nicolaidis KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization.
Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 920-6.

878- Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Grant SS, Widness JA. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia.
Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 546-53.

879- Bowman JM. Hemolytic disease of the newborn.
Dans : Garratty G, editor. Immunobiology of transfusion medicine.
New York : Marcel Dekker ; 1994. p. 553-95.

880- Nicolaidis KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis.
Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 50-3.

881- Thorp JA, Plapp FV, Cohen GR, Yeast JD, O'KELL RT, Stephenson S. Hyperkalemia after irradiation of packed red blood cells. Possible effects with intravascular fetal transfusion.
Am J Obstet Gynecol 1990 ; 63 : 607-9.

882- Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Widness JA, Grant SS, Estle L. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. Outcome of treatment.
Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1302-7.

883- Davies SC, Kinsey SE. Clinical aspects of paediatric blood transfusion: cellular components.
Vox Sang 1994 ; 67 Suppl 5 : 50-3.

884- Mollison PL, Walker W. Controlled trials of the treatment of haemolytic disease of the newborn.
Lancet 1952 ; 262 : 429-33.

885- American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality, Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn.
Pediatrics 1994 ; 94 : 558-65.

886- Hsia DYY, Allen FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus.
N Engl J Med 1952 ; 247 : 668-71.

887- Cockington RA. A guide to the use of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia.
J Pediatr 1979 ; 95 : 281-5.

888- Nakamura H. Assessing the risk of kernicterus.
Indian J Pediatr 1987 ; 54 : 625-31.

889- National Institute of Child Health and Human Development. Randomized, controlled trial of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia.
Pediatrics 1985 ; 75 Suppl : 385-441.

890- Watchko JF, Claassen D.

Kernicterus in premature infants. Current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria.
Pediatrics 1994 ; 93 : 996-9.

891- Greenough A. Rhesus disease : postnatal management and outcome.
Eur J Pediatr 1999 ; 158 : 689-93.

892- Hatley RM, Reynolds M, Paller AS, Chou P. Graft-versus-host disease following ECMO.
J Pediatr Surg 1991 ; 26 : 317-9.