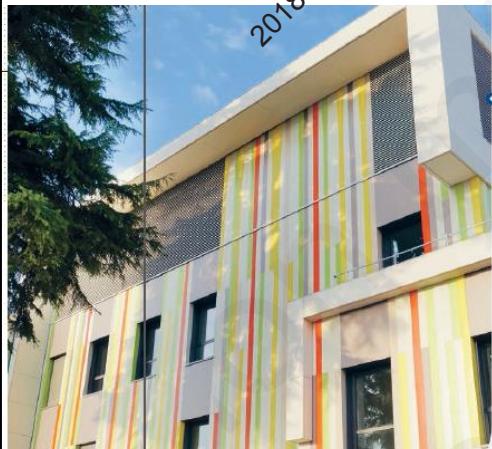




# BABY BLOOD MANAGEMENT



Dr Géraldine Favrais

Pédiatre- Néonatalogiste

MCU-PH

Service de néonatalogie

CHRU de Tours





# «PRETERM » BABY BLOOD MANAGEMENT



Dr Géraldine Favrais

Pédiatre- Néonatalogiste

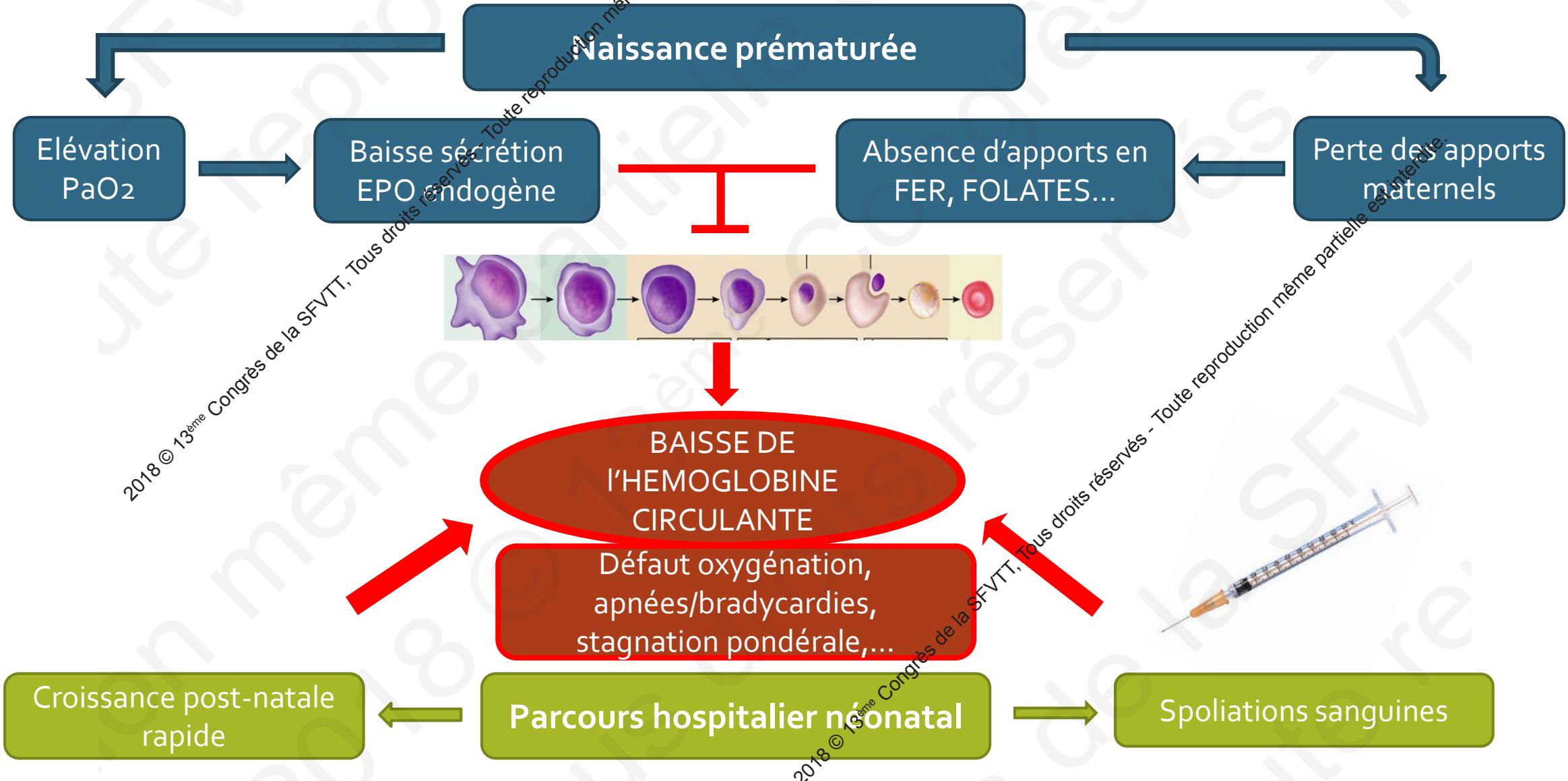
MCU-PH

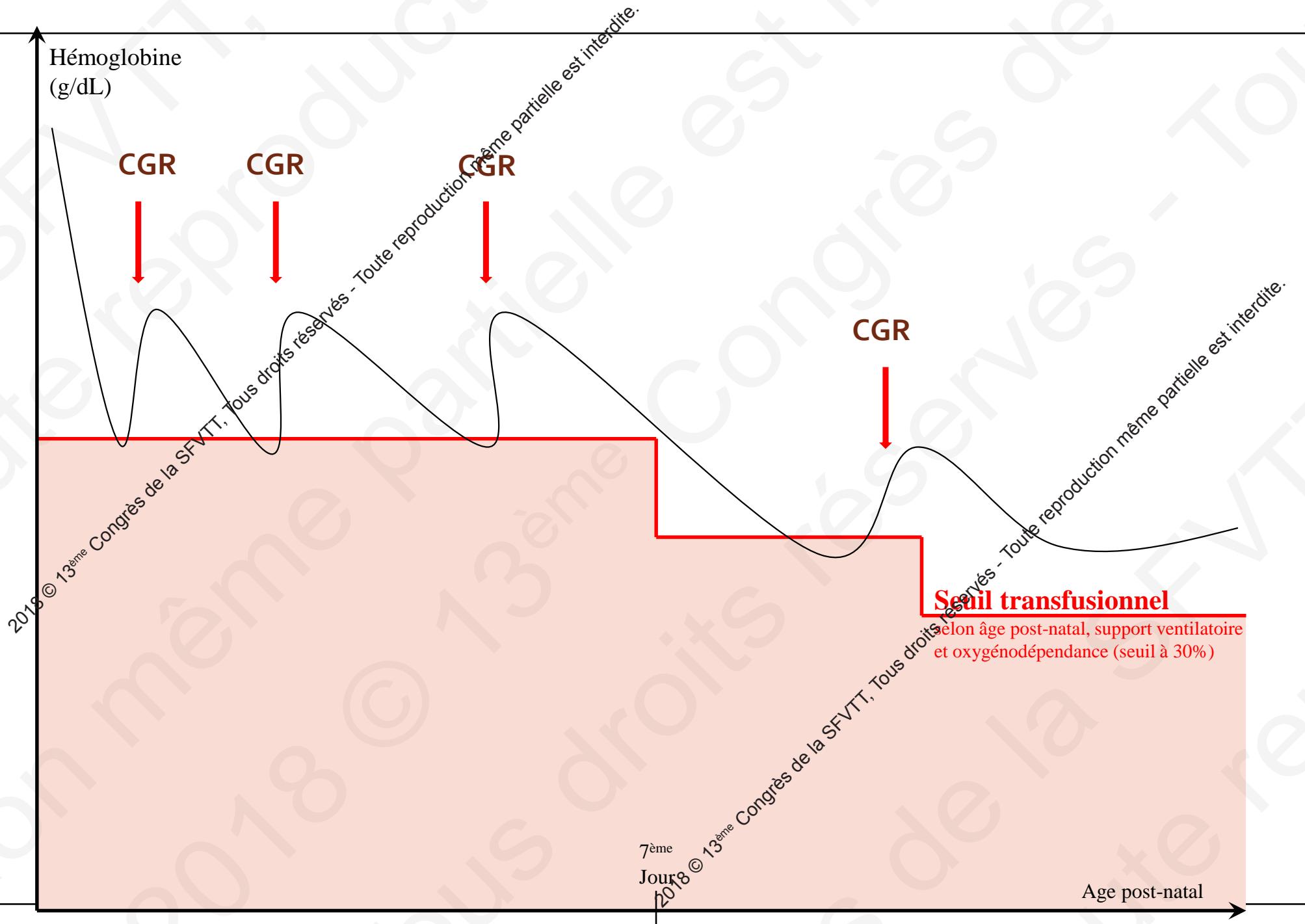
Service de néonatalogie

CHRU de Tours



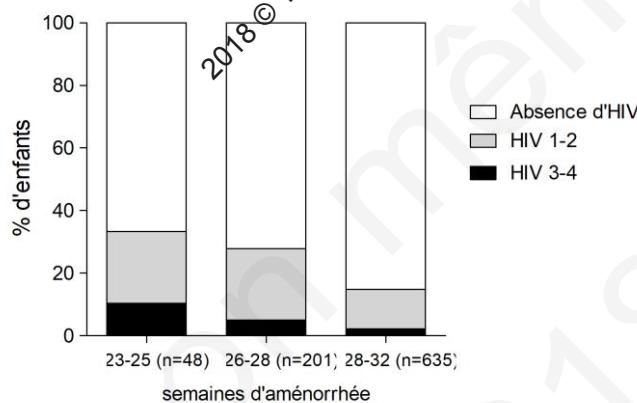
# Particularités du nouveau-né prématuré





# Morbidités néonatales associées aux transfusions de CGR chez le nouveau-né prématûre

## Hémorragies intra-ventriculaires



Age médian au diagnostic HIV 3-4 : 3 jours de vie

### Analyse univariée

	HIV grade 3 – 4 (n=29)	Sans HIV grade 3-4 (n=855)	p
Hémoglobinémie néonatale (moyenne ± DS)	14,1 ± 2,2	15,5 ± 2,2	0,002
Transfusions dans les 5 premiers jours (n, %)	13 (44,8%)	81 (9,5%)	< 0,0001

### Régression Logistique

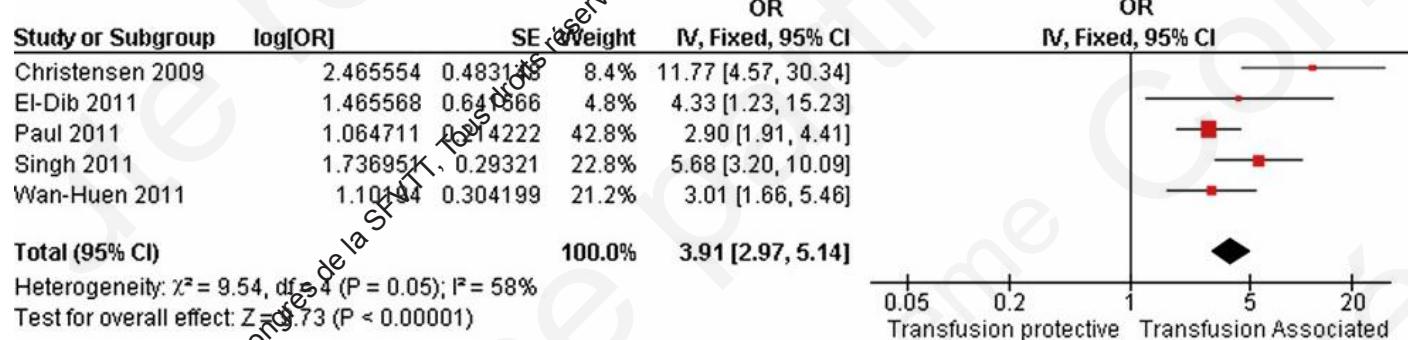
Caractéristiques	HIV Grade 3 - 4		
	Ora	IC 95%	p
Transfusion	3,1541	1,27 - 7,82	0,0132
HFO	2,8869	1,09 - 7,61	0,0321
AG	0,8263	0,69 - 0,99	0,0395

Favrais G, Données personnelles

# Morbidités néonatales associées aux transfusions de CGR chez le nouveau-né prématuré

## Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN)

Association entre transfusion et ECUN (études rétrospectives)



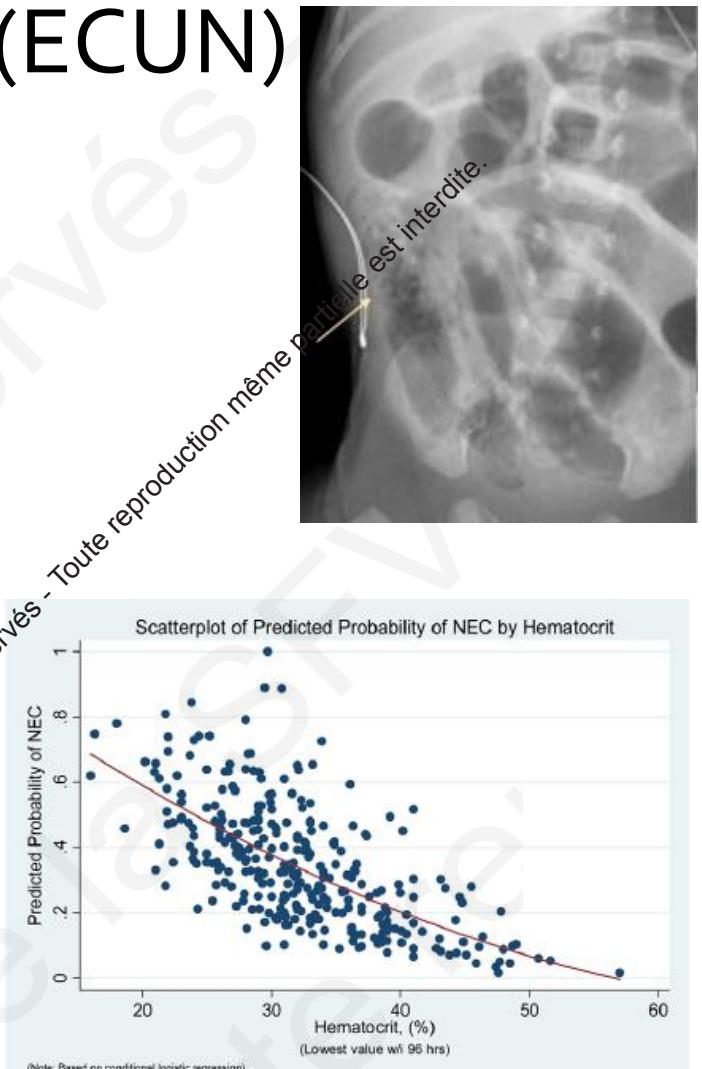
1/3 des ECUN surviennent dans les 48h suivant une transfusion de CGR  
=> Notion de TANEC ou TRAGI

*Blau et al., J. Pediatr. , 2011*

*Mohamed et al., Pediatrics , 2012*

Impact de la profondeur de l'anémie au moment de la transfusion ?

*Singh et al., J. Perinatol. , 2012*



# Nécessité d'une rationalisation des besoins transfusionnels



# Réductions des spoliations sanguines

- Facteur de risque associé à la réalisation d'une transfusion de CGR  
= **volume des prélèvements sanguins**

Rosebraugh *et al.*, *Transfusion*, 2013

- Prélèvements veineux vs analyse micro-méthode:

Réduction de 50% du volume sanguin prélevé

=> Réduction du nombre moyen de transfusion de CGR

( $5,9 \pm 3,74$  vs  $3,1 \pm 2,07$ ,  $p < 0,001$ )

Madan *et al.*, *J. Perinatol.*, 2005

## Recommandations HAS 2014

Il est recommandé de quantifier régulièrement les spoliations sanguines liées aux prélèvements chez le nouveau-né prématuré. **Grade B**

# Stratégies « libérale » (n=228) vs « restrictive » (n=223) PINT study

Population: nouveau-nés <1000 g et < 31 SA

Age (jours de vie)	Type 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	≤ 86	≤ 85	≤ 75
	Artériel/veineux	≤ 90	≤ 77	≤ 77	≤ 68

# Stratégies « libérale » (n=228) vs « restrictive » (n=223) PINT study

- Réduction significative du nombre de transfusions/enfant dans le groupe **restrictif** ( $4,1 \pm 3,3$  vs  $5,3 \pm 4,4$ ,  $p=0,0044$ )
- % d'enfants transfusés significativement plus bas dans le groupe **restrictif** (89% vs 95%,  $p=0,037$ )
- Pas de différence entre les groupes sur mortalité ou morbidités néonatales sévères ( $OR=1,3$ ,  $IC95\%=[0,83-2,02]$ ,  $p=0,25$ )

# Stratégies « libérale » (n=51) vs « restrictive » (n=49) Iowa Trial

Population: nouveau-nés prématurés entre 500 et 1300 g de poids de naissance.  
Pas de traitement par rHu EPO.

	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	<b>156</b>	116	<b>129</b>	95	<b>102</b>	75

Iowa Trial, Bell et al., Pediatrics, 2005

# Stratégies « libérale » (n=51) vs « restrictive » (n=49) Iowa Trial

## Stratégie restrictive:

- Réduction du nombre de transfusions/enfant ( $4,8 \pm 4,1$  vs  $2,7 \pm 2,4$ , p=0,006)
- Plus d'apnées (0,84/j vs 0,43/j, p=0,004), requérant des stimulations tactiles (0,42 vs 0,23, p=0,002)
- Survie ou morbidités néonatales ou durée d'hospitalisation: pas de différence
- Anomalies cérébrales sévères (HIV4 et/ou LPV4) + fréquentes (6 vs 0, p=0,012)

# Stratégies « libérale » (n=51) vs « restrictive » (n=49) Iowa Trial

## Stratégie restrictive : évolution à 6 semaines de vie

- [Hb] significativement inférieure ( $8,3 \pm 1,1$  vs  $11 \pm 1,9$ ,  $p < 0,0001$ )
- Erythropoïétine plasmatique significativement plus élevée ( $18 \pm 8$  vs  $14 \pm 4$ ,  $p = 0,037$ )
- Pas de différence sur le débit cardiaque, l'acide lactique et la ferritine sérique

# Seuils Transfusionnels chez grands prématurés- Recos HAS 2014



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

B

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 nés < 32 SA et <1500 g de poids de naissance:

## Avant le 7<sup>ème</sup> jour de vie :

- 1) 11 g/dL d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec une aide ventilatoire avec une FiO<sub>2</sub> ≥ 30%
- 2) 10 g/dL d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée ou nécessite une aide ventilatoire avec une FiO<sub>2</sub> < 30%

## Après le 7<sup>ème</sup> jour de vie :

- 1) 10 g/dL d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation assistée ou avec une aide ventilatoire avec une FiO<sub>2</sub> ≥ 30%
- 2) 8,0 g/dL d'hémoglobine si le nouveau-né est en ventilation spontanée, avec oxygénodépendance ou avec un support ventilatoire avec une FiO<sub>2</sub> < 30%.
- 3) 7,0 g/dL d'hémoglobine avec un taux de réticulocytes ≤ 100 000/mm<sup>3</sup> chez un enfant asymptomatique en ventilation spontanée

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# **ALTERNATIVES A LA TRANSFUSION DE CGR**

2018 © 13<sup>ème</sup>

Congrès de la SFVTT Tous droits réservés

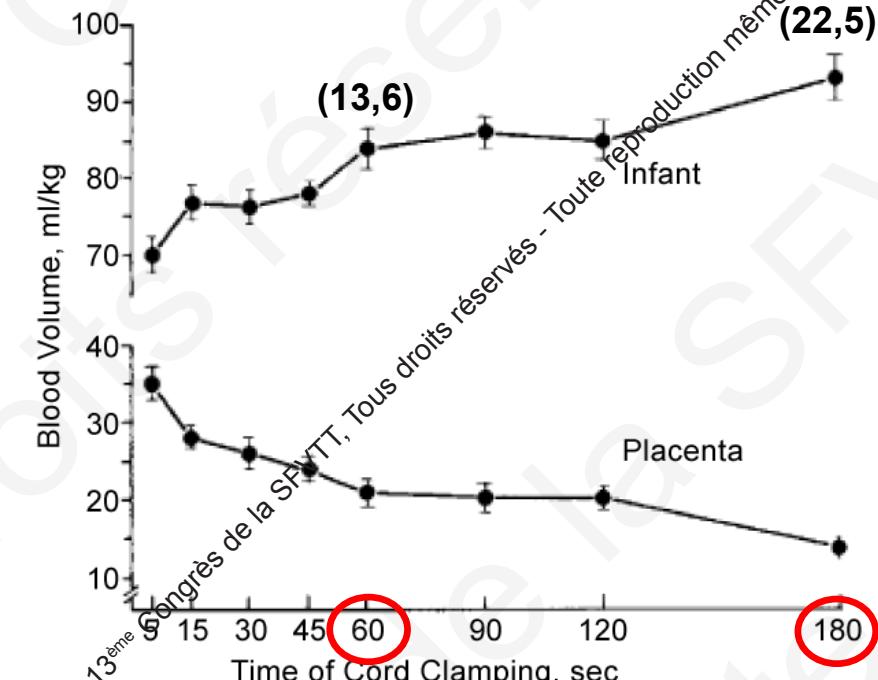
Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Principe de la Transfusion Placentaire

- A la naissance: placenta contient environ 20 ml/kg de poids foetal de sang
- Transfert du sang contenu dans le placenta vers le nouveau-né à la naissance:
  - 1) transfusion sanguine autologue (Hb, réserve en fer)
  - 2) effet de remplissage (volémie)
- Techniques:  
**Clampage retardé du cordon**  
*Traite du cordon ombilical*
- Populations concernées:  
Nouveau-né à terme  
Nouveau-né prématuré



Yao et al. Lancet 1969

# Nouveau-né prématuré

## Méta-analyse pratique clampage retardé du cordon ombilical

- Méta-analyse comparant ICC (<60 sec) et DCC ( $\geq 60$  sec) avec exclusion des essais avec > 20% de traite du cordon
- 18 essais sélectionnées avec 2834 enfants
- Objectif principal: toutes causes de mortalité avant le retour à domicile
- Objectifs secondaires:

Morbidités néonatales et besoin transfusionnel

Analyse en Sous-groupes: Terme ( $\leq 28$  SA), Durée avant clampage, position de l'enfant, voie d'accouchement

# Nouveau-né prématuré

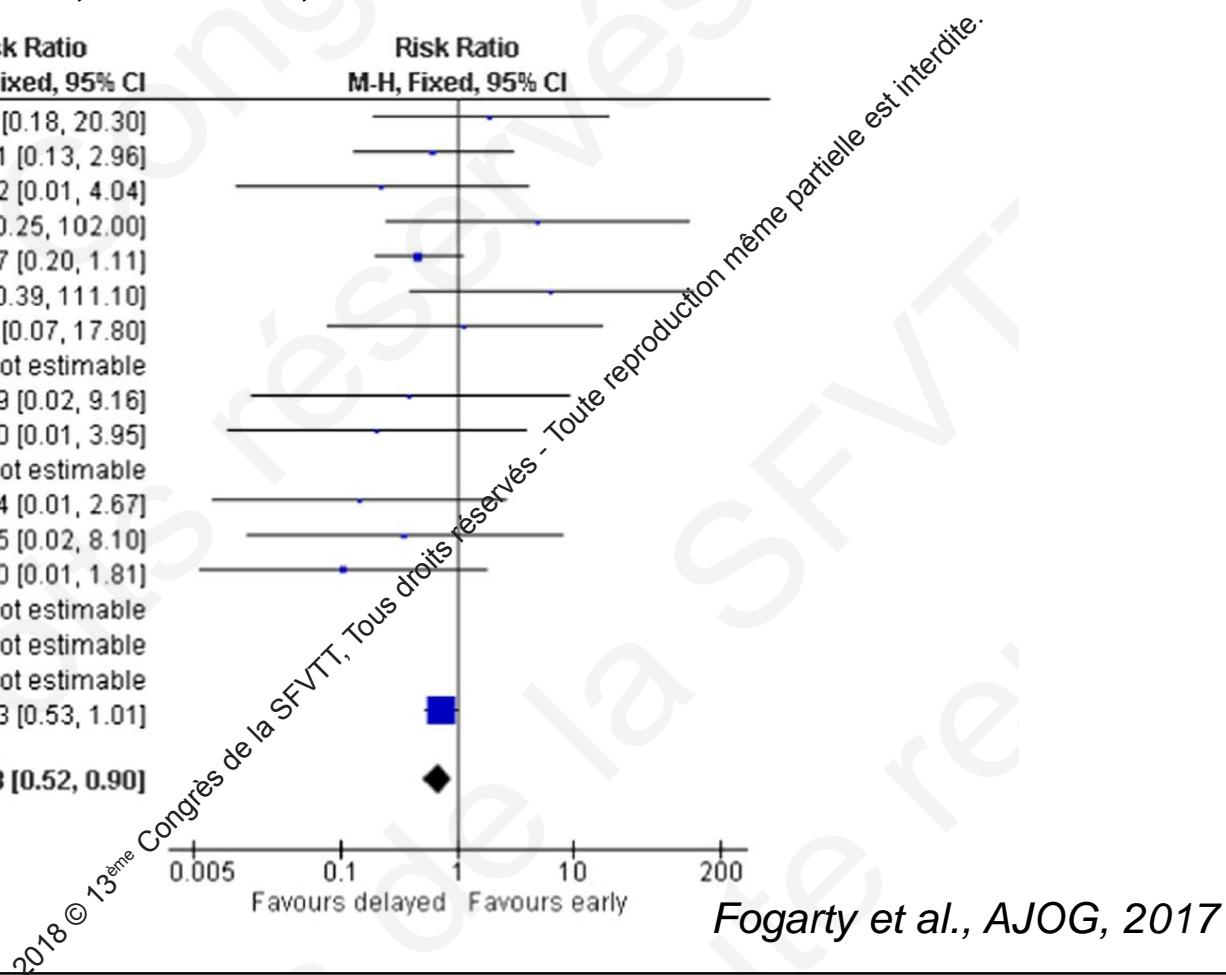
## Méta-analyse pratique du clampage retardé du cordon

- Objectif Principal:

Réduction de la mortalité: RR 0.68; 95% CI, 0.52-0.90

Study or Subgroup	Delayed			Early			Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total	Weight			
Armanian 2017	2	32	1	31	0.9%	1.94 [0.18, 20.30]		
Backes 2016	2	18	4	22	3.1%	0.61 [0.13, 2.96]		
Baenziger 2007	0	15	3	24	2.3%	0.22 [0.01, 4.04]		
Datta 2017	2	60	0	60	0.4%	5.00 [0.25, 102.00]		
Duley 2016	7	135	15	135	12.8%	0.47 [0.20, 1.11]		
Hofmeyr 1988	5	24	0	14	0.5%	6.60 [0.39, 111.10]		
Hofmeyr 1993	1	40	1	46	0.8%	1.15 [0.07, 17.80]		
Kirmond 1992	0	17	0	19		Not estimable		
Kugelman 2007	0	30	1	35	1.2%	0.39 [0.02, 9.16]		
McDonnell 1997	0	23	2	23	2.1%	0.20 [0.01, 3.95]		
Mercer 2003	0	16	0	16		Not estimable		
Mercer 2006	0	36	3	36	3.0%	0.14 [0.01, 2.67]		
Rabe 2000	0	19	1	20	1.2%	0.35 [0.02, 8.10]		
Ranjit 2015	0	44	5	50	4.4%	0.10 [0.01, 1.81]		
Strauss 2003	0	45	0	60		Not estimable		
Tanprasertkul 2016	0	42	0	44		Not estimable		
Ultee 2008	0	18	0	19		Not estimable		
<del>WATM APTS 2017</del>	58	784	79	782	67.3%	0.73 [0.53, 1.01]		
<b>Total (95% CI)</b>	<b>1398</b>		<b>1436</b>		<b>100.0%</b>	<b>0.68 [0.52, 0.90]</b>		
Total events	77		115					

Heterogeneity:  $\chi^2 = 10.28$ ,  $df = 12$  ( $P = 0.59$ );  $I^2 = 0\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 2.75$  ( $P = 0.006$ )



Fogarty et al., AJOG, 2017

# Nouveau-né prématuré Méta-analyse pratique DCC

## Objectifs Secondaires:

- Tendance à la réduction de tous les grades d'HIV. RR 0,87 IC 95% [0,75-1]  
(Pas de différence concernant HIV grade 3 et 4)
- Pas de différence sur les autres morbidités néonatales
- **Réduction du nombre d'enfants recevant une ou des transfusions de CGR**  
RR,0.81 95% CI, 0.74-0.87

## Analyses en sous-groupes:

- **< 28 SA;** 3 essais; **réduction de la mortalité RR, 0.70; 95% CI, 0.51-0.95**

**Réduction du nombre d'enfants recevant des transfusions RR, 0.91; 95% CI 0.85-0.97**

- Pas d'effet de la durée avant le clampage, de la voie d'accouchement
- **Position:** sous le niveau de l'incision ou utérus => réduction du nombre d'enfants recevant des CGR  
 $p=0,05$

# Recommendations

Professional organization	Recommendation
WHO (2013) <sup>43</sup> Delayed clamping of the umbilical cord to reduce infant anemia	"Late cord clamping (performed 1 to 3 minutes after birth) is recommended for all births while initiating simultaneous essential newborn care."
RCOG RCOG statement on Cochrane review on timing of cord clamping (2013) <sup>44</sup> Green-top guideline 52 (2009) <sup>45</sup> on prevention and management of postpartum hemorrhage	"HIV: WHO recommends delayed cord clamping for all women, including HIV-positive mothers and mothers whose HIV status is unknown." "The RCOG recommends that the umbilical cord should not be clamped earlier than is necessary. This new study adds to the emerging evidence showing benefits to delayed cord clamping, a minute after birth or when cord pulsation has ceased."
Resuscitation Council (UK, 2010) Newborn life support <sup>46</sup>	"For uncompromised babies, a delay in cord clamping of at least one minute from the complete delivery of the infant is now recommended."
FIGO International Confederation of Midwives Joint Statement <sup>47</sup> International Liaison Committee on Resuscitation <sup>48</sup>	"Delaying cord clamping by one to three minutes reduces anemia in the newborn." "Cord clamping should be delayed for at least 1 minute in babies <u>who do not require resuscitation</u> . Evidence is insufficient to recommend a time for clamping in those who require resuscitation."
ERC guidelines for resuscitation (2010) <sup>49</sup>	"Delay in umbilical cord clamping for at least 1 minute is recommended for newborn infants <u>not requiring resuscitation</u> . A similar delay should be applied to premature babies being stabilized. For babies requiring resuscitation, resuscitative intervention remains the priority."

# Recommandations

- HAS (2014): alternatives à la transfusion de CGR

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.

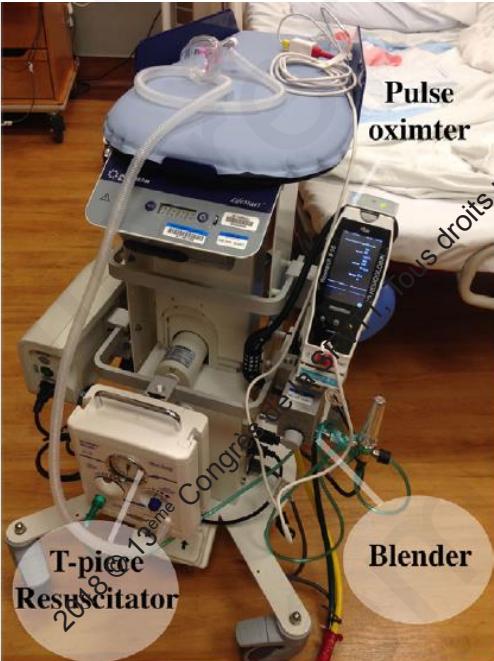
- WHO Guidelines (2014):

Clampage retardé du cordon  $\geq 1$  min pour les nouveau-nés à terme et prématurés **en l'absence de besoin d'une ventilation en pression positive**

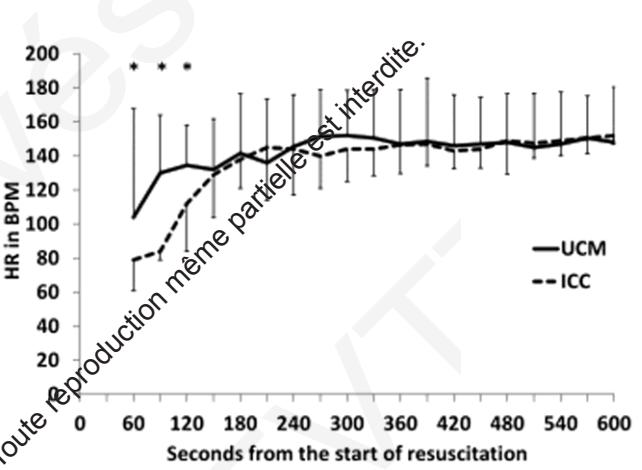
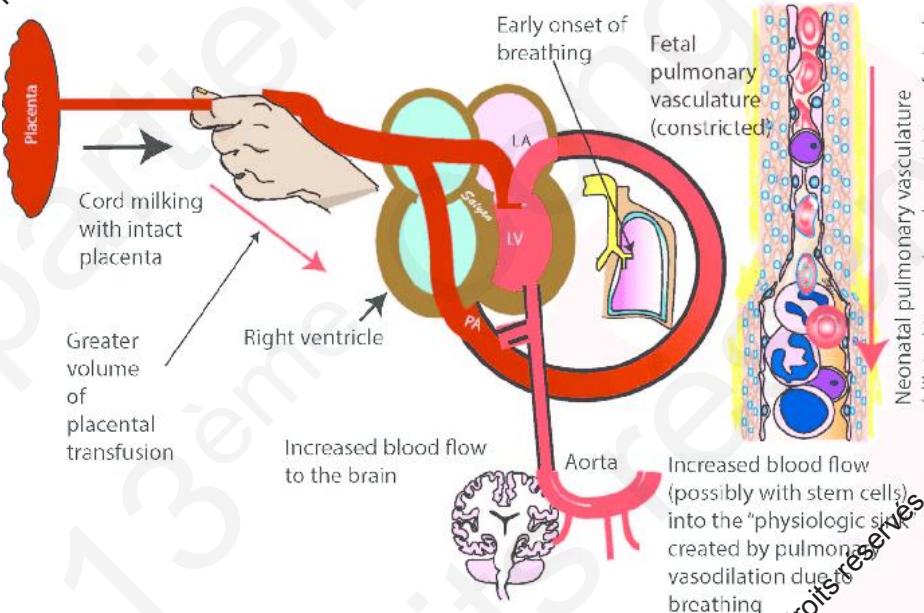
- ACOG (2017)

Clampage retardé du cordon de 30 sec à 1 min **chez le nouveau-né à terme vigoureux et prématuré**

# Solutions alternatives



EXEAT procedure



Traite du cordon

Katheria et al., Plos One 2014

Katheria et al. Frontiers in Pediatrics 2017

# Agents stimulants de l'érythropoïèse

2 agents utilisés:

- Erythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO)

Voies d'administration SC ou IV

Traitement débuté avant ou après 7 jours de vie

Doses variables : plus ou moins de 500 UI/kg/semaine (3 injections/semaine)

- Darbépoïétine

10 µg/kg/ semaine en 1 seule injection

# Emploi de la rHuEPO et néonatalogie

## Recos Has 2014



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Agents stimulants de l'érythropoïèse

Objectif primaire: efficacité et tolérance ASE pour réduire les transfusions de CGR

Analyses en sous-groupes:

- > ou ≤ à 500 UI/kg/semaine
- Supplémentation en fer > ou ≤ à 5mg/kg/j

34 études sélectionnées (RCT ou quasi-RCT) et 3643 enfants , contre placebo

**1,08 plus de transfusions de CGR RR 0,79 [0,74-0,85] (19 études, 1750 enfants)**

⇒ Niveau de preuve bas

**Volume total transfusé par enfant réduit de 7 ml/kg**

**Réduction du nombre de donneurs sans atteindre le seuil de significativité**



# Agents stimulants de l'érythropoïèse

- Importance clinique limitée compte tenu des faibles différences
  - Pas d'effet sur l'exposition aux multiples donneurs
  - Pas d'association retrouvée avec rétinopathie sévère
- ⇒ L'administration de rHuEPO n'est actuellement pas recommandée à cause des bénéfices limités identifiés actuellement.
- ⇒ Intérêt de la darbépoïétine encore en évaluation
- ⇒ 2 essais cliniques de grandes ampleur en cours
- ⇒ Autres enjeux en évaluation  
**Effet neuroprotecteur** et réduction de la survenue d'ECUN

# Carence martiale

## Facteurs de risque à la période néonatale

- HTA en cours de grossesse
- Diabète en cours de grossesse
- Prématuroté (< 37 SA) => réserve fœtale en fer se constitue au 3<sup>ème</sup> trim. de grossesse
- Faible poids de naissance (< 2500 g)
- Allaitement maternel exclusif
- Traitement par rHuEPO

# Supplémentation en fer et réduction des besoins transfusionnels?

Franz et al, Pediatrics , 2000:

- Fer entéral débuté à 2mg/kg/j dès qu 'alimentation entérale à 100 ml/kg/j vs supplémentation martiale débutée à J61. Pas de traitement par EPO.
- **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% ( $p=0,0052$ )

Arnon et al., Am J Perinatol., 2007:

- Fer entéral débuté à J14 ( $n=32$ ) vs J28 ( $n=36$ ). Pas de traitement par EPO.
- J14: **2,8%** des enfants ont été transfusés vs **21,3%** dans groupe J28 ( $p=0,045$ )

# Supplémentation en fer et néonatalogie

## Recos HAS 2014

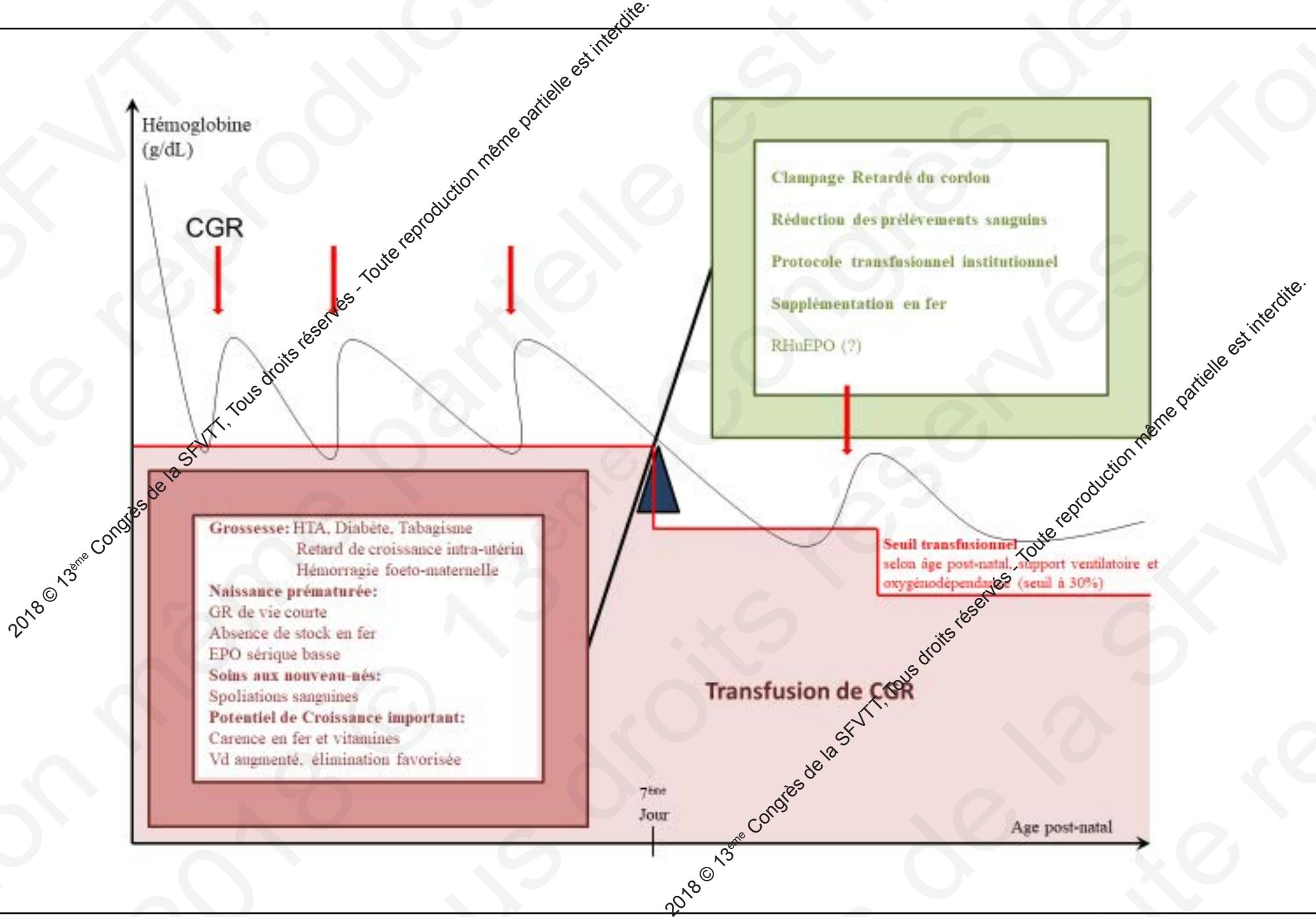


La supplémentation en fer par voie entérale est recommandée chez le nouveau-né **après 32 semaines d'aménorrhée et pesant moins de 2 500 grammes à la naissance**, notamment en cas de naissance prématurée et d'allaitement maternel exclusif. La dose recommandée est de **2 mg/kg/j de 6 semaines à 6 mois 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 recommandée **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.

**Grade C**



**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION**

2018 © 13<sup>ème</sup>

Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 13<sup>ème</sup> Congrès de la SFVTT, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.