

**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 12 octobre 2017
par

Audrey MOWENDABEKA

née le 17 octobre 1988, à LIMOGES

**Le bilan martial à l'instauration du traitement par érythropoïétine
permet-il de guider la supplémentation en fer chez l'extrême
prématuré ?**

Une étude prospective monocentrique analytique.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Vincent GUIGONIS

Président

M^{me} le Professeur Dominique BORDESSOULE

Juge

M. le Professeur François VINCENT

Juge

M. le Docteur Antoine BEDU

Membre invité

M^{me} le Docteur Fabienne MONS

Membre invitée

M^{me} le Docteur Camille DOLLAT

Directrice de thèse





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 12 octobre 2017
par

Audrey MOWENDABEKA

née le 17 octobre 1988, à LIMOGES

**Le bilan martial, réalisé à l'instauration du traitement par
érythropoïétine, permet-il de guider la supplémentation en fer chez
l'extrême prématuré ?**

Une étude prospective monocentrique analytique

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Vincent GUIGONIS

M^{me} le Professeur Dominique BORDESSOULE

M. le Professeur François VINCENT

M. le Docteur Antoine BEDU

M^{me} le Docteur Fabienne MONS

M^{me} le Docteur Camille DOLLAT

Président

Juge

Juge

Membre invité

Membre invitée

Directrice de thèse



PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES



FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE



TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES

MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT



TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude

du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique

du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice

du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES – CHEFS DE CLINIQUE

Le 1^{er} novembre 2016

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CHARISSOUX Aurélie

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

CHARPENTIER Mathieu

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHUFFART Etienne

ANATOMIE

COUDERC Sylvain

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE

GAUTHIER François

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

KASPAR Claire

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION



LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
<u>CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX</u>	
ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (à compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE	
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (à compter du 09 janvier 2017)
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	MALADIES INFECTIEUSES
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
	TRAUMATOLOGIQUE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et
	CARDIOVASCULAIRE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et
	CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)



KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MEDECINE INTERNE A
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L. (SURNOMBRE du 01-11-2016 au 20-02-2017 inclus)
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
<u>CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE</u>	
RUDELLE Karen	
<u>PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE</u>	



BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

(du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L.

(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et

TRAUMATOLOGIQUE

(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)



Remerciements

Au **Professeur Vincent GUIGONIS**,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre soutien durant toutes ces belles années d'internat. Vous rendez la pédiatrie encore plus belle qu'elle n'est. Apprendre à vos côtés m'a fait grandir (et aiguïser mon sens pour l'économie de santé publique). J'espère évoluer encore de longues années sous votre égide.

Au **Professeur Dominique BORDESSOULE**,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé dans votre unité d'Hématologie clinique durant mon externat et plus généralement de l'énergie que vous déployez pour l'enseignement. Vous êtes la première personne à m'avoir sensibilisée à la « spoliation sanguine ». Je suis donc très honorée de vous compter parmi mes juges aujourd'hui.

Au **Professeur François VINCENT**,

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de juger mon mémoire de thèse. Je garde un excellent souvenir des cours de physiologie pulmonaire. Même si votre belle spécialité n'a su me toucher directement au cœur, je sais que votre enseignement a participé à ma qualité de médecin en devenir. Je suis donc très honorée de votre présence en ce jour particulier.

Au **Docteur Antoine BEDU**,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger aux côtés d'illustres personnages en ce jour si important. Je vous remercie également de l'enseignement que vous m'avez dispensé durant ces années. Vous n'êtes pas étranger à ma vocation. J'ai beaucoup appris en vous observant et espère encore me perfectionner en évoluant à vos côtés.

Au **Docteur Fabienne MONS**,

Je te remercie d'avoir accepté sans délai de participer à mon jury de thèse. Je garde des années passées à tes côtés ce grand sens de la rigueur et cette volonté de toujours pratiquer notre métier pour le bien du patient. J'ai énormément appris pendant les mois où je t'ai côtoyée et espère pouvoir bénéficier encore de ta pédagogie bienveillante.

Au **Docteur Camille DOLLAT**,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci d'avoir composé avec mes faiblesses et de m'avoir guidée comme tu l'as fait. Merci pour ton accueil au sein de Port-Royal, de ta constance, de ta pédagogie mais surtout de ta gentillesse. Tu es pour moi un modèle de médecin à suivre.



A tous les médecins qui m'ont ouvert leurs portes.

Au Professeur Anne LIENHARDT-ROUSSIE,

Je vous remercie de m'avoir acceptée dans votre unité de pédiatrie en tant qu'interne et maintenant médecin. Ces quatre années n'ont fait que conforter ma décision de devenir pédiatre. Merci de m'avoir permis de découvrir d'autres horizons pour mieux revenir. Je sais ce que je vous dois et espère être à la hauteur de vos attentes.

Au Professeur Pierre WEINBRECK,

Je vous remercie de m'avoir permis d'effectuer un semestre dans votre unité de Maladies Infectieuses et Tropicales. Cette parenthèse loin de mes premières amours m'a appris à développer mon sens de l'adaptation et m'a permis de renouer avec d'anciennes passions pour le monde fabuleux de l'infectiologie.

Au Professeur Pierre-Henri JARREAU,

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé dans votre unité de médecine et réanimation néonatales. Mon semestre parisien m'a été plus que bénéfique et m'a permis d'ouvrir un peu plus les portes de la Néonatalogie que j'adore. Je vous remercie pour votre pédagogie et votre amour de la physiologie. Je garderai dans mon cœur pour longtemps un souvenir ému de mon passage à la Capitale.

Aux Professeur Jean-Christophe ROZE et Cyril FLAMANT,

Je vous remercie de votre chaleureux accueil au sein de vos unités de réanimation néonatale et pédiatrique pour mon dernier semestre d'internat. Merci pour votre encadrement, pour votre pédagogie et pour le formidable soutien que vous m'avez apporté pour cette fin de parcours. J'emporte avec moi les souvenirs heureux de mon passage dans votre service.



A tous les médecins qui ont maintenu ces portes ouvertes : un grand merci !

Au **Docteur Anne FARGEOT** et son équipe briviste pour la découverte du monde de la pédiatrie.

Au **Docteur Laure « POMPIER » PONTHER**, pour ta bonne humeur, ton humour, ton soutien, ta soif d'enseigner et tes coups de martinet, au **Docteur Marie DOMELIER**, pour ta douceur, ton écoute attentive et ton rire communicatif, au **Docteur Alexandra MASSON**, pour ton soutien, ta rigueur et ta volonté de toujours nous pousser plus loin, au **Docteur Cécile LAROCHE**, pour ta formidable énergie, ton savoir partagé et tes « çavanaller » et à tous les autres médecins et paramédicaux qui ont accompagné mes premiers pas à l'HME.

J'adresse tout mon respect et mon admiration au **Docteur Philippe BROSSET** qui m'a inspirée depuis bien longtemps cette vocation.

A toute l'équipe de Port-Royal,

Mille mercis pour votre bonne humeur, votre patience. J'ai vécu six mois formidables à vos côtés.

Une mention spéciale au **Docteur Clémence LOPEZ** qui m'a fait entrevoir la première toutes les richesses que ce service m'apporterait. Au **Docteur Marie-Stéphanie AUBELLE**, merci de m'avoir fait profiter de ton sens aigu de la médecine au service de patient et de ton humour, au **Docteur Elodie ZANA-TAIEB**, merci d'avoir su garder un havre de médecine malgré les contraintes administratives de la néonatalogie, merci pour ces gardes enrichissantes de techniques, à **Madame BOCCARA**, merci de nous baigner de votre formidable énergie qui vous caractérise et de nous pousser à un travail sérieux pour le bien des patients, aux **Docteurs Juliana PATKAI** et **Mayass EL AYOUBI**, merci de nous sécuriser et nous permettre d'avancer à notre rythme. Enfin, un grand merci à tous nos supers « jeunes » chefs, notamment les **Docteurs Amélie MAILLARD, Clément CHOLLAT, Emilie RUIZ**, vos sens de la pédagogie et de l'humour vous honorent.

A toute l'équipe nantaise de « Reuneuneu » et des « "Péd » ,

Un très grand merci à tout le monde pour cette immersion dans le monde de la polyvalence. Une pensée émue et amusée pour les **Docteurs BARATON** et **BODET**, les accros à la salle de naissance. « Façon-façon » n'est pas le qualificatif que je retiendrai de ce semestre passé à vos côtés.

Un grand *merci* à toutes les équipes paramédicales rencontrées tout au long de mes stages, pour leur humanité et leur gentillesse (une pensée appuyée à la « team PR » qui me manque et à celle du « premier étage de l'HME » que j'ai hâte de retrouver).

A mes condisciples :

Ceux de la première heure : Antoine au carré, JR, MC, Raphou, Sophie Goorse, Chami Chamo, Marion, Coco, Juju, Nanaïs, Jeanlatte, Claire Guyon (x2), « Princesse, princesse » Sarah, Hélénouille.

Ceux de Brive, dont mes très chers collègues Doc Auf et Doc Vernu

Ceux de ma ville de cœur : Zora, Hadilou, Raphaëlle, Popo Bousquet, Fanny, Ludi, Max, Angie, Anne-So, ma Elsa, Amélie, Marie, Ariane, Yaya, Ikramouk, Popo, Peter, Thomas et à tous ceux qui me restent à découvrir.

Celles de ma promo et de mon cœur : Fanny, Audray et Rachou.

Ceux d'autres horizons : Solenne, mon p'tit Rashad, Nicolas, Elodie « Mabillon », Célia, An(an)as, Giusy, Zineb, Margaux, Lucile, Tiphaine, Marie-Moreau, « Frankie » Vincent, Sandie, David, Emma, Dame Cécile et Alice Huaux (à qui je fais une grande tape dans le dos).

Pour son aide providentielle : un énorme merci à Eglantine (et une pluie de chocolat).

Pour finir à ma famille et mes amis un grand merci pour leur soutien indéfectible :

A Maman et Papa,

A koko Doudou,

aux Tontons et Tatas, *nokos* et *tata mwassi*,

aux cousins notamment et cousines, aux *yayas* d'ici et de l'Equateur,

aux Berthon, aux Ngoya, aux Bardeau, aux Aloy,

aux Rochette, (un merci tout particulier à Martine et Jean pour leur relecture attentive),

Aux amis de toujours : Paulette, Zaz, Carosuke,

Aux amis des « vacances » pour toujours.

Et enfin, à Antoine, mon amour.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Abréviations	18
Avant-propos	19
I. Introduction	21
I.1. Définition de l'anémie du prématuré.....	22
I.2. Métabolisme du fer	22
I.2.1. Fer sérique	23
I.2.2. Stockage du fer : Ferritine	23
I.2.3. Transport plasmatique du fer : Transferrine	24
I.2.4. Fer libre	24
I.3. Erythropoïèse et synthèse d'hémoglobine.....	25
I.4. Exploration des réserves en fer : le « bilan martial »	26
I.4.1. Fer sérique	27
I.4.2. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST)	27
I.4.3. Ferritine	27
I.4.4. Autres marqueurs	27
I.4.5. Les pratiques.....	28
I.5. Conséquences cliniques et thérapeutiques pour le nouveau-né prématuré.....	29
I.5.1. Limitation de la spoliation sanguine	29
I.5.2. Clampage retardé du cordon	30
I.5.3. Supplémentation martiale	30
I.5.4. Supplémentation par érythropoïétine recombinante humaine	32
I.5.5. Traitement curatif : transfusions de culots globulaires	32
I.6. Contexte de l'étude	33
II. Matériel et Méthodes	35
II.1. Population.....	35
II.2. Design de l'étude	35
II.3. Le recueil de données.....	36
II.4. Protocoles de l'unité.....	37
II.5. Critères de jugement.....	38
II.6. Analyses statistiques	38
II.7. Ethique	39
III. Résultats	40
III.1. Caractéristiques de la population	40
III.1.1. Population d'étude.....	40
III.1.2. Caractéristiques péri et post-natales.....	41
III.1.3. Données transfusionnelles et du statut martial	43
III.2. Corrélations entre bilan martial et données cliniques	46
III.2.1. Bilan martial et nombre de transfusions.....	46
III.2.2. Critères de jugements secondaires	48
IV. DISCUSSION.....	51
V. CONCLUSION	60

Table des illustrations

Figure 1 : Diagramme de Flux	40
Figure 2 : Nombre de transfusions par enfant.....	43
Figure 3 : Supplémentation en fer, rHuEPO et âge à la première transfusion	45
Figure 4 : Evolution de la ferritinémie au cours du traitement par rHuEPO	45
Figure 5 : Evolution du CST au cours du traitement par rHuEPO	46
Figure 6 : Corrélation du nombre de transfusions avec le bilan martial à J0 de rHuEPO	47

Table des tableaux

Tableau I : Caractéristiques de la population	42
Tableau II : Morbidités post-natales de la population	42
Tableau III : Données transfusionnelles et résultats des bilans martiaux	44
Tableau IV : Bilan martial en fonction du nombre de transfusions préalables.....	44
Tableau V : Nombre de transfusions par enfant et bilan martial à J0 de rHuEPO.....	47
Tableau VI : Nombre de transfusions par enfant avant et après bilan martial à J0 de rHuEPO	47
Tableau VII : Nombre de transfusions par enfant avant et après bilan martial à J45 et J60 de rHuEPO.....	48
Tableau VIII : Bilan martial et évolution post-natales	49
Tableau IX : Nombre de transfusions et évolution post-natale.....	50

Annexes

Annexe 1 : Normes du bilan martial du laboratoire de biochimie de Cochin-Port-Royal.....	67
Annexe 2 : Le CRIB score	68
Annexe 3 : Critères diagnostiques pour la DBP	68



Abréviations

AFSSAPS : Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CGR : culots de globules rouges
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRIB : Clinical risk index for babies
CRP : C-Reactive Protein
CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine
DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DS : Déviation Standard
ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante
EPO : érythropoïétine
GR : globules rouges
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : hémoglobine
HIV : hémorragie intraventriculaire
HTA : hypertension artérielle
INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce
IQ : interquartile
J : jour
LMPV : leucomalacie périventriculaire
MMH : maladie des membranes hyalines
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé
Nb : nombre
NS : non significatif
PAG : petit poids pour l'âge gestationnel
rHuEPO : érythropoïétine recombinante humaine
RCIU : Restriction de Croissance Intra-Utérine
ROP : rétinopathie du prématuré
SA : semaines d'aménorrhée
SFN : Société Française de Néonatalogie
UI : Unités Internationales



Avant-propos

L'OMS a défini la prématurité comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (1).

L'extrême prématurité est définie par une naissance avant 28 SA. En 2011, la France comptait 1454 naissances vivantes avant 28 SA soit 1,7‰ des naissances vivantes (2). Ces enfants sont sujets à de nombreuses complications liées à une immaturité globale, donnant lieu à une mortalité non négligeable et une morbidité importante (3). Cependant, la cohorte EPIPAGE étudiant le devenir des moins de 35 SA en France note une survie sans morbidité en constante augmentation (2).

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à -2DS de la moyenne pour l'âge, soit 13 g/dL chez le nouveau-né à terme (4). C'est l'une des complications majeures de la prématurité, *a fortiori* si l'enfant est de faible poids de naissance et né avant 28SA. Elle est liée à une association de facteurs concourant à une baisse de l'hémoglobine. La carence martiale est l'une des étiologies, et tend à être prévenue par une supplémentation en fer. Si cette supplémentation est insuffisante, elle peut conduire à la nécessité d'une transfusion de culots de globules rouges (CGR). Or, les transfusions peuvent présenter certains risques, notamment immuno-allergique ou infectieux. Si elle est trop importante, elle peut être mal tolérée voir nocive.

Cette supplémentation martiale est souvent probabiliste, suivant des protocoles qui varient d'un service à l'autre comme a pu le montrer la rédaction des dernières recommandations (5). Il existe donc un véritable intérêt à optimiser la supplémentation martiale, de façon à diminuer le recours aux transfusions tout en limitant un risque de surdosage. Le bilan martial est susceptible de servir à son optimisation au moment où

celle-ci est habituellement instaurée, c'est-à-dire lors du début de la supplémentation par érythropoïétine recombinante.



I. Introduction

La prématurité peut être associée à différentes complications néonatales et pathologies du développement, parmi lesquelles les pathologies liées à l'immatunité pulmonaire (maladie des membranes hyalines (MMH) à la naissance et dysplasie bronchopulmonaire (DBP) plus tardivement), à l'immatunité digestive (entérocolite ulcéro-nécrosantes (ECUN)) ou ophtalmologique (rétinopathie du prématuré (ROP)) (6). Il peut exister des troubles hémodynamiques, notamment en cas de persistance du canal artériel (7). Les complications infectieuses résultent de l'immatunité du système immunitaire et de la présence prolongée de prothèses nécessaires aux soins respiratoires et nutritionnels. Le pronostic peut être grévé par les complications neurologiques telles que les hémorragies intraventriculaires (HIV) ou les leucomalcies périventriculaires (LMPV).

Dans des cas extrêmes, ces pathologies peuvent aboutir à un décès, spontané ou secondaire à une limitation des thérapeutiques actives. Dans d'autres cas peuvent apparaître des séquelles à long terme, notamment psychomotrices et neurodéveloppementales. La prévalence de ces complications est dépendante du terme de naissance et est influencée par certaines données périnatales, comme par exemple la présence d'un retard de croissance intra-utérin (3,8).

Une des complications fréquentes de la prématurité est l'anémie. Elle est l'objet de traitements préventifs. En cas d'insuffisance de ces traitements, elle est traitée par transfusion de culots de globules rouges (CGR).



I.1. Définition de l'anémie du prématuré

L'anémie correspond à un taux d'hémoglobine inférieur à -2DS du taux moyen de la population concernée. Cette valeur varie avec l'âge mais aussi le sexe. A la naissance, le taux d'hémoglobine est plus élevé qu'à l'âge adulte. Une anémie est définie à la naissance comme un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL au cordon chez l'enfant à terme (4). Il existe par la suite une déglobulisation physiologique dans les premières semaines de vie et un Nadir du taux d'hémoglobine vers six à huit semaines de vie aux alentours de 8 g/dL.

Chez le nouveau-né prématuré, le taux d'hémoglobine à la naissance est généralement compris entre 14 et 17 g/dL puis diminue (9). L'anémie en période néonatale est la conséquence de plusieurs facteurs : l'un des principaux est la carence martiale, plus importante chez le prématuré.

I.2. Métabolisme du fer

Les stocks de fer sont essentiellement constitués lors du troisième trimestre de grossesse, dont n'a pas pu bénéficier le nouveau-né prématuré. Les réserves anténatales diminuent rapidement au prix d'une consommation importante du fer due à une croissance accélérée et à l'érythropoïèse (10).

Le fer est soumis à une régulation fine. Chez le nouveau-né prématuré, le fer d'origine exogène est soit d'origine entérale, soit apporté par les transfusions.

L'absorption du fer apporté par supplémentation entérale ou dans le lait est régulée par les entérocytes. Elle se fait par le pôle apical des cellules intestinales. Le fer peut être lié ou non à l'hème. Il en est séparé au sein du cytosol de l'entérocyte. Il

passé dans la circulation sanguine par le pôle basolatéral via un canal nommé ferroportine. Le fer exogène ne représente qu'environ 5% du pool total de fer, le reste étant recyclé *via* les macrophages.

Quand les atomes de fer se retrouvent dans la circulation sanguine, ils sont fixés par des protéines, puis internalisés par les cellules de l'organisme pour être utilisés ou stockés *via* la ferritine. La part de fer circulant de manière non liée, autrement appelé fer libre, est faible (11). Différents acteurs interviennent dans son métabolisme pour permettre sa régulation.

1.2.1. Fer sérique

Le fer sérique correspond à la résultante entre le fer exogène alimentaire et le fer endogène libéré par les tissus, notamment par l'hémolyse, duquel on déduit le fer absorbé par les cellules, notamment les érythroblastes médullaires. La valeur de la sidérémie est très variable durant la journée car fortement liée aux apports entéraux (12). Il permet de calculer le coefficient de saturation en fer de la transferrine (cf. 1.2.3)

1.2.2. Stockage du fer : Ferritine

Une partie du fer apporté par l'alimentation ou provenant du recyclage du fer héminique (contenu dans l'hémoglobine) est stockée au sein des hépatocytes sous forme de ferritine. Dans la circulation sanguine, elle sert de transporteur afin que le fer ne soit pas libre. Cette forme permet de diminuer le potentiel oxydant du fer. La ferritine est donc proportionnelle aux stocks de fer présents dans l'organisme. Un taux bas reflète une carence martiale vraie (13). Les variations de la ferritine ne se font pas le reflet du compartiment fonctionnel en premier lieu en cas de changements brusques dans l'homéostasie du fer. Lorsque les stocks de fer chutent, la ferritine diminue, puis connaît un plateau à 12 ng/mL avant de chuter elle aussi drastiquement.

1.2.3. Transport plasmatique du fer : Transferrine

La transferrine est une protéine qui fixe le fer libre du plasma pour le conduire du tube digestif vers les cellules l'utilisant (11). La transferrine saturée en fer se présente aux cellules qui internalisent le fer *via* un récepteur membranaire à la transferrine. Plus le fer tissulaire est bas, plus la transferrine est synthétisée. Plus il y a de fer circulant, plus la transferrine est saturée. Le coefficient de saturation de la transferrine permet de détecter principalement les surcharges en fer. Il est calculé à partir de la mesure du fer plasmatique et de la transferrine.

Il existe des récepteurs solubles de la transferrine accessibles à des dosages. L'expression des récepteurs à la transferrine est uniquement liée à la concentration de fer tissulaire, reflétant le fer disponible pour l'activité des cellules, autrement appelé pool fonctionnel (14).

1.2.4. Fer libre

En physiologie, le fer libre ou non lié ne représente qu'une infime quantité du stock de fer. Bien que retrouvé à l'état physiologique, il peut être toxique en servant de catalyseur à des réactions d'oxydo-réduction. S'il entre en réaction avec une molécule de peroxyde d'hydrogène, il crée des espèces réactives à l'oxygène, très instables (15). Ces espèces sont à l'origine de la production de radicaux libres qui interfèrent avec la synthèse d'ADN, et peuvent déstructurer lipides et protéines. Ces modifications de structures conduisent à une perte de fonction de la cellule et de l'organe.

Le stress oxydatif entre dans la physiopathologie de certaines maladies associées à la prématurité, comme la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ou la rétinopathie du prématuré (ROP) (16).



L'hyperoxie en est un facteur stimulant les réactions d'oxydo-réduction, ce qui implique une régulation de l'administration de l'oxygène tout comme celle du fer. En ce sens, la posologie journalière recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Société Française de Néonatalogie (SFN) est de 2-3 mg/kg/j. Une suspension est indiquée en cas de transfusion (5).

I.3. Erythropoïèse et synthèse d'hémoglobine

L'érythropoïèse est le processus par lequel les globules rouges sont formés. Elle débute dès la vie anténatale. Elle est stimulée par une hormone nommée érythropoïétine (EPO).

L'EPO est une glycoprotéine composée de 165 acides aminés, produite dans les hépatocytes durant la vie fœtale, puis par les cellules interstitielles péri-tubulaires rénales après la naissance. Le transfert du siège de sa sécrétion se fait progressivement, à partir du 4^{ème} mois de la vie intra-utérine. L'action de l'EPO est médiée par des récepteurs ubiquitaires mais présents surtout au niveau des précurseurs érythroïdes. Ces récepteurs envoient une cascade de signaux inhibant l'apoptose des précurseurs, permettant leur prolifération et leur différenciation jusqu'à l'érythrocyte mature (17).

La synthèse hépatique d'EPO est fortement stimulée par l'hypoxémie, ce qui est le cas durant la vie intra-utérine avec une saturation en oxygène proche de 70%. Cette saturation basse est compensée chez le fœtus par un pouvoir d'extraction d'oxygène par l'hémoglobine fœtale supérieure à la forme adulte. Ainsi, s'il règne une hypoxémie relative en anténatal, et sauf en cas d'anomalies vasculaires, il n'existe pas en situation physiologique d'hypoxie tissulaire (18).



L'hème est l'association entre un atome de fer ferreux et un noyau de protoporphyrine au sein de la mitochondrie de l'érythroblaste. Puis, au sein du cytosol, elle se lie à une chaîne de globine. Le tout s'associe à trois autres complexes de la même sorte pour former l'hémoglobine.

Les chaînes de globine varient en fonction de l'âge. En période intra-utérine, c'est l'hémoglobine F à courte durée de vie qui est majoritaire du fait de son plus fort pouvoir d'extraction d'oxygène. Durant les derniers mois de grossesse, l'hémoglobine adulte "type A" est progressivement sécrétée pour représenter quasiment 100% de l'hémoglobine fonctionnelle à 6 mois de vie en situation physiologique [11]. Le prématuré présente donc une majorité d'hémoglobine F à la naissance.

L'EPO influence le métabolisme du fer en favorisant la synthèse de l'hème, élément central de l'hémoglobine. Elle est sensible à la présence d'hormones, notamment thyroïdiennes. Elle nécessite la présence de cofacteurs telles que la vitamine B12, l'acide folique, le cuivre et le zinc afin d'assurer les fondements de la synthèse de globules rouges sains.

L'inflammation, par l'intermédiaire de la synthèse d'interféron gamma, inhibe l'expression de l'EPO et induit une anémie dite « inflammatoire » (20).

I.4. Exploration des réserves en fer : le « bilan martial »

Le bilan martial habituellement est composé du dosage du fer sérique, de la ferritine, de la transferrine et du calcul du coefficient de saturation de la transferrine (12).

1.4.1. Fer sérique

Le fer sérique ou circulant, exprimé en $\mu\text{mol/L}$ ou mg/L , désigne le taux de fer qui n'est pas fixé aux globules rouges mais qui est en circulation dans le plasma. Ce taux n'est pas l'objet d'une analyse isolée mais permet le calcul du coefficient de saturation de la transferrine.

1.4.2. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST)

Le CST est calculé à partir du rapport du fer sérique ($\mu\text{mol/L}$)/capacité totale de fixation en fer de la transferrine ($\mu\text{mol/L}$ ou mg/L) (21). Le CST s'exprime en pourcentage. C'est une mesure intéressante car elle permet d'orienter vers une surcharge ($\text{CST} > 45\%$) ou une carence en fer ($\text{CST} < 16\%$) (12).

1.4.3. Ferritine

La ferritine a des taux généralement compris entre 12 et 200 $\mu\text{g/L}$ chez les moins de 5 ans. La ferritine sérique diminuée est pathognomonique d'une carence en fer et donc souvent annonciatrice d'anémie. Une carence en fer est cependant possible avec un taux de ferritine normal, ceci dans les cas d'inflammation définis par une valeur de CRP $> 30 \text{ mg/L}$. Si la ferritine est inférieure à 30 $\mu\text{g/L}$, alors elle signe une vraie carence martiale (22). Si elle est élevée, elle est difficilement interprétable. Ainsi, là aussi, il semble difficile de l'utiliser isolément pour définir les réserves en fer d'un organisme.

1.4.4. Autres marqueurs

Même s'ils ne sont pas recommandés en routine, les dosages de l'hepcidine et du récepteur soluble de la transferrine semblent être de bonnes pistes de réflexion.

L'HAS présente les récepteurs solubles de la transferrine comme un moyen de s'affranchir des états inflammatoires. Ils sont issus d'une rupture protéolytique de la



partie transmembranaire des récepteurs de la transferrine. Ainsi, ils sont proportionnels au nombre de récepteurs exprimés à la surface des cellules, eux-mêmes fonction de l'avidité en fer. Rappelons que plus les cellules ont besoin de fer plus ces récepteurs seront exprimés (23).

Un autre élément connu comme régulateur du métabolisme du fer est l'hepcidine. Cette protéine synthétisée par les hépatocytes aide à l'internalisation du fer dans les cellules. Elle est rétro-contrôlée par le fer et la ferritine ainsi que les cytokines inflammatoires. Ainsi, la concentration d'hepcidine varie en fonction de celle du fer (24).

1.4.5. Les pratiques

L'HAS recommande de doser la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine pour évaluer le statut en fer (21). S'il existe des normes dans la population générale, elles ne sont pas établies chez les prématurés. Les études portant sur les marqueurs du statut martial dans cette population ont surtout été utilisés dans le but de rechercher un excès de fer relatif à des manifestations du stress oxydatif, et dosent des marqueurs peu utilisés ou utilisables en routine (25–27).

La ferritine est souvent utilisée chez le nouveau-né. Les valeurs retrouvées dans la littérature diffèrent selon les études. Pour la ferritine, une norme basse a été proposée à 10 µg/L (28). Une autre étude au cordon retrouve une valeur médiane à 115 µg/L (80-170) chez le prématuré, contre 134 µg/L (84-200) à terme (29). Les normes hautes de ferritine varient selon la population : on propose 200 µg/L chez les adultes contre 400 µg/L dans une population de 131 prématurés nés avant 32 SA et dont le statut a été évalué à 35 SA d'âge corrigé (30).

Pour le CST, il n'existe pas à notre connaissance de données spécifiques au nouveau-né prématuré dans la littérature. Elles semblent suivre les normes adultes comprises entre 16 et 45%.

Les normes utilisées au sein du laboratoire de biochimie de notre service sont pour la ferritine comprises entre 47 et 554 µg/L, et pour le coefficient de saturation de la transferrine entre 55 et 65%. Les abaques utilisés par le laboratoire de Biochimie figurent en **Annexe 1** et s'appliquent aux patients de moins d'1 mois.

I.5. Conséquences cliniques et thérapeutiques pour le nouveau-né prématuré

Plusieurs causes sont identifiées dans l'anémie du prématuré et des mesures préventives ont montré leur efficacité pour diminuer le risque transfusionnel.

I.5.1. Limitation de la spoliation sanguine

La spoliation sanguine est une des causes principales d'anémie chez le nouveau-né prématuré. Cette population est soumise à une surveillance clinique et biologique soutenue. La surveillance biologique est constituée de prélèvements sanguins itératifs et parfois pluriquotidiens. Une étude a montré que les patients pouvaient perdre jusqu'à 16% de leur masse sanguine lors de la première semaine de vie (31). Les nouveau-nés de moins 1500 g peuvent perdre par spoliation sanguine jusqu'à 45% de leur masse sanguine durant les quatre premières semaines de leur vie (32).

Chez le nouveau-né, la masse sanguine représente 80 mL/kg. Un tube standard de prélèvement sanguin contient 6 à 7mL de sang, soit près de 15% de la masse



sanguine d'un prématuré de 500g (27). Ainsi, une des premières mesures a été de proposer une amélioration des techniques d'analyses dites par « micro-méthodes ».

Il est recommandé de prélever un minimum les patients. Des techniques d'analyse au lit du patient ont été développées et permettent d'obtenir des résultats rapidement avec une quantité de sang diminué (exemple : prélèvements capillaires) (34). Le volume de transfusions des quatre premières semaines de vie est fortement corrélé au volume de sang prélevé (31).

1.5.2. Clampage retardé du cordon

Le clampage retardé du cordon est un moyen direct de lutter contre les transfusions car elle permet une transfusion du sang placentaire et diminue un certain nombre de morbidités néonatales. Il est défini par un délai de clampage du cordon supérieur à 30 secondes chez le prématuré et à 60 secondes chez l'enfant à terme.

La traite du cordon peut avoir un intérêt en contexte d'urgence (35).

1.5.3. Supplémentation martiale

Le nouveau-né à terme trouve le fer nutriment dans le lait maternel ou les préparations lactées permettant de soutenir sa croissance. Il existe cependant une carence martiale dans la population générale des nourrissons, ce qui pousse les industriels à enrichir leur préparations (36). La prévention de cette carence chez l'enfant prématuré est essentielle. Elle commence dès la grossesse, en prévenant les différentes complications impactant le bilan martial maternel et foetal (RCIU, HTA, carence martiale maternelle...) (36).

La supplémentation martiale n'est pas immédiate à la naissance. Les prématurés, notamment s'ils présentent un retard de croissance intra-utérin (RCIU), peuvent avoir présenté *in utero* une situation d'hypoxie, et naissent en état de relative polyglobulie.

L'hémolyse libère alors de la bilirubine mais aussi le fer contenu par l'hème (37). Cette dégradation augmente transitoirement les taux de fer circulant et de la ferritine. Apporter du fer extrinsèque à cette période pourrait exposer cette population à un risque de surcharge ferrique et à la présence de fer non lié.

Cet évènement n'est pas neutre car il contribue comme nous l'avons exposé précédemment à la synthèse de radicaux libres qui dégradent ADN, lipides et protéines, impliqués *via* le stress oxydatif dans la physiopathologie de certaines complications de la prématurité (DBP, ROP, ECUN ...).

Les dernières recommandations de l'HAS conseillent d'attendre deux semaines de vie avant de débuter la supplémentation car l'organisme prématuré immature pourrait ne pas métaboliser un excès de fer (10). De même, cette supplémentation peut être suspendue deux semaines après une transfusion afin d'éviter la surcharge en fer et les phénomènes oxydatifs qui pourraient en découler (25). Les transfusions de culots globulaires sont d'autant plus source de fer exogène qu'ils sont conservés longtemps avant l'administration (38,39). La transfusion de culots globulaires les plus frais est donc recommandé chez les prématurés les plus vulnérables (40). Ceci remet en question l'utilisation du protocole donneur unique pourtant recommandé par l'HAS (41).

La supplémentation martiale est différée du fait de la mauvaise digestibilité du fer par l'intestin prématuré. Apporté trop tôt par la voie entérale il peut être la source d'inconfort digestif ou de vomissements mais de façon non significative (42,43). C'est pourquoi il est recommandé d'attendre que l'enfant digère une quantité suffisante de lait, généralement 100 mL/kg/j, avant l'introduction du fer *per os* (44). L'administration



de fer intraveineux n'a pas suffisamment prouvé son innocuité pour qu'elle soit recommandée dans cette population (10).

1.5.4. Supplémentation par érythropoïétine recombinante humaine

Tout d'abord, la supplémentation en érythropoïétine se fait par une molécule de synthèse nommée *recombinant human Erythropoietin* (rHuEPO). Elle apparaît en Europe dans les années 1980 et est progressivement utilisée en néonatalogie (49,50). Son administration est actuellement recommandée à la dose de 750 UI/kg/semaine en 3 prises pendant 6 semaines ou jusqu'à 36 SA d'âge corrigé, par voie sous-cutanée (48). Cette hormone de synthèse va donc pallier au manque de sécrétion endogène et se comporte comme la molécule princeps.

Cependant, des stocks de fer suffisants sont nécessaires à une érythropoïèse efficiente.

1.5.5. Traitement curatif : transfusions de culots globulaires

L'anémie a pour unique traitement curatif la transfusion de culots globulaires. Cette pratique a été l'objet d'une politique libérale pendant des années : les indications transfusionnelles étaient laissées à la libre appréciation des différentes unités de soins intensifs de néonatalogie (49). Dans les années 1980, les problématiques liées à la sécurité sanitaire des patients transfusés ont été soulevées, et notamment les risques infectieux liés à l'exposition à des donneurs multiples ainsi que les risques immuno-allergiques (50).

Les coûts humain et économique de la thérapie transfusionnelle ont fait émerger la volonté d'unifier les pratiques afin de réduire le nombre de transfusions ainsi que l'exposition à différents donneurs. En 2015, selon le rapport d'hémovigilance de l'ANSM, plus de 3 millions de culots globulaires ont été cédés, ce qui représentait plus

de 280 millions d'euros (51). Dès lors, les textes sont réévalués régulièrement afin de s'adapter au mieux aux besoins de la population concernée (5,52).

Le nombre de transfusions est important dans la population des moins de 28 SA : le taux de patients transfusés est variable selon les pratiques des services (41). Au sein de notre unité, plus de 60% des patients de moins de 28 SA sont transfusés. Depuis près d'une vingtaine d'années, la transfusion des prématurés en France est soumise à des recommandations nationales. Les seuils transfusionnels ont été précisés et détaillés par l'HAS fin 2014 (40). Ils tendent à diminuer par rapport aux recommandations de l'AFSSAPS de 2002 (75) tout en restant dans une situation d'innocuité. En effet, des études ont montré que le devenir à long terme n'était pas impacté par une politique transfusionnelle restrictive. Les recommandations édictées afin de limiter le recours aux transfusions doivent être accompagnées de mesures « préventives ».

I.6. Contexte de l'étude

Le nouveau-né prématuré est particulièrement à risque d'anémie. Une des origines de cette anémie est ferriprive. Des mesures de préventions sont mises en place dans les services de soins intensifs néonataux mais le taux de transfusions y reste important, particulièrement chez l'extrême prématuré.

La supplémentation en rHuEPO est recommandée dans cette population. Son action est limitée lorsqu'il existe des réserves en fer insuffisantes. On y associe donc une supplémentation martiale. Si celle-ci est insuffisante, l'action de l'rHuEPO est inefficace, majorant le risque transfusionnel.



L'introduction du fer est souvent tardive (hémolyse initiale, intestin immature, tolérance digestive) et probabiliste : quelques études existent sur les doses exactes à prescrire en fonction de l'âge et du terme chez le prématuré (43,48). Les recommandations se sont accordées, pour les nouveau-nés de moins de 32 SA, sur une introduction à partir de 2 semaines de vie, dès que l'alimentation entérale le permet, à la posologie de 2 à 3 mg/kg/j et ce jusqu'à 6 mois voire un an d'âge corrigé.

La transfusion de culots globulaires, lorsqu'elle est nécessaire, représente un apport massif et brutal de fer, difficile à gérer pour un métabolisme immature. L'immaturité des systèmes antioxydants du prématuré le rend sensible aux surcharges en fer, risquant d'entraîner des conséquences à long terme en favorisant les lésions dues au stress oxydatif (16).

Il nous est donc paru intéressant d'étudier le bilan martial réalisé avant et au cours de la supplémentation par rHuEPO afin de rechercher des marqueurs prédictifs de transfusions au cours de l'hospitalisation chez l'extrême prématuré, et de mieux guider la supplémentation martiale.



II. Matériel et Méthodes

II.1. Population

La population d'étude a été incluse de juin 2014 à novembre 2015 dans la cohorte nommée « NEOX » au sein du service de médecine et réanimation néonatales de Port-Royal, hôpital Cochin à Paris. L'objectif de cette cohorte était d'évaluer le lien entre les apports en fer (entéraux ou par transfusion) et le profil biologique oxydatif des patients au moyen de bilans martiaux et du dosage des protéines carbonylées à différents moments chez les nouveau-nés prématurés nés avant 28 SA.

Etaient inclus les prématurés nés à moins de 28 SA et admis au sein du service avant la douzième heure de vie. Pour cette analyse, n'ont été conservés que les patients ayant bénéficié d'au moins un bilan martial au moment de la mise en place du traitement par rHUEPO (entre 7 jours avant et 7 jours après).

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une pathologie de l'hémoglobine, une transfusion *in utero*, une malformation congénitale sévère et/ou un syndrome transfuseur-transfusé dans le cadre des grossesses gémellaires.

II.2. Design de l'étude

Les bilans martiaux étaient réalisés au moment de la mise en place de la supplémentation par rHuEPO, à la quatrième semaine et à la fin du traitement, comme cela est prévu dans le protocole du service.

Le bilan martial était composé d'un dosage du fer sérique, de la ferritine, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la capacité de fixation de la transferrine en fer. Pour cela, des prélèvements sanguins d'un volume minimum de 500 µL étaient réalisés.



II.3. Le recueil de données

La constitution de la cohorte était prospective. Nous avons relevé les caractéristiques anté et per-natales de la population grâce aux dossiers médicaux obstétricaux : corticothérapie anténatale (considérée comme effective si la patiente avait reçu deux doses), caractère unique ou multiple de la grossesse, mode d'accouchement, cause de la prématurité (spontanée ou induite), âge gestationnel (en semaines d'aménorrhées, défini par une échographie précoce ou à défaut la date des dernières règles), présence d'HTA gravidique ou de chorioamniotite.

Les caractéristiques post-natales de la population étaient relevées grâce aux dossiers pédiatriques médicaux et paramédicaux : poids, taille et périmètre crânien de naissance, trophicité évaluée selon les courbes AUDIPOG (53), petit poids pour l'âge gestationnel définit par un poids inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG, adaptation extra-utérine *via* le score d'Apgar à 5 et 10 minutes, et le CRIB score (Clinical Risk Index for Babies) (54) (**cf. annexe 2**).

Les données cliniques suivantes ont été relevées :

- traitement par surfactant exogène,
- présence d'une DBP à 36 SA selon Jobe et Bancalari (55),
- traitement médical et chirurgical d'un canal artériel persistant,
- soutien hémodynamique par inotrope,
- infection néonatale bactérienne précoce (INBP) probable ou prouvée définie par un traitement antibiotique d'au moins cinq jours pour une anomalie clinique ou biologique associée une documentation microbiologique sur les prélèvements de naissance,



- sepsis secondaire probable ou prouvé défini par un traitement antibiotique d'au moins cinq jours pour une anomalie clinique ou biologique associée une documentation microbiologique,
- ECUN de grade 2 ou 3 selon la classification de Bell (56),
- HIV de grade supérieure ou égale à un grade 3 (57),
- leucomalacie périventriculaire (58),
- rétinopathie du prématuré de grade supérieur ou égal à 3 (59).

Concernant les apports martiaux et les données transfusionnelles, nous avons relevé le jour d'introduction du fer et de la rHuEPO, l'âge au moment des transfusions, le nombre et la date des transfusions reçues, le nombre d'infections antérieures au premier bilan martial (regroupant les INBP, les ECUN et autres sepsis secondaires) car pouvant influencer le bilan martial.

II.4. Protocoles de l'unité

Les transfusions sanguines étaient prescrites sous l'égide des recommandations nationales en vigueur au moment de la transfusion, soit celles de l'AFSSAPS en 2002 (75) jusque début 2015 puis celles de l'HAS à partir de février 2015 (40). Les pratiques ont cependant peu changé entre les deux périodes.

La supplémentation en fer était indiquée pour tout nouveau-né de notre population. Elle était commencée dès que le taux d'hémoglobine était inférieur à 16 g/dL si l'enfant avait plus de 8 jours de vie et dès que la quantité d'alimentation entérale excédait 80 mL/kg/j. Elle se faisait sous forme de gélules de sulfate ferreux de 0,5mg ou 2,5mg en plusieurs fois par jour fabriquées au sein de la pharmacie centrale de l'hôpital Cochin. Elle était délivrée à doses progressivement croissantes pour surveiller

la bonne tolérance, afin d'atteindre la dose d'équilibre de 5-6 mg/kg/j en période de supplémentation par rHuEPO puis 2-3 mg/kg/j après cette supplémentation. Généralement, elle était relayée par une suspension buvable en fin d'hospitalisation et l'enfant sortait au domicile avec.

La supplémentation martiale était systématiquement accompagnée d'une supplémentation en foldine de 2,5 mg par semaine. Contrairement au fer, elle n'était pas suspendue en cas de transfusion.

II.5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal recherchait une corrélation entre les éléments composant le bilan martial (ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine) effectué avant et pendant la supplémentation par rHuEPO et le nombre de transfusions reçues durant l'hospitalisation (nombre total, nombre avant et après ce bilan).

Les critères de jugement secondaires recherchaient les variables pouvant influencer ce bilan martial (données anténatales, per-natales, hémoglobine à J0, transfusions antérieures au bilan, âge de la première transfusion, âge d'introduction du fer et de l'rHuEPO, sepsis avant le bilan). Nous avons également recherché un lien entre les valeurs du bilan martial ou le nombre total de transfusions et les morbidités associées à la prématurité et au stress oxydatif.

II.6. Analyses statistiques

Tout d'abord, un test de Kolmogorov-Smirnov a été appliqué sur notre distribution afin d'en tester la normalité. Puis, le ρ de Spearman a été appliqué sur nos

variables afin d'en tester la corrélation. La corrélation était effective de façon positive si $\rho >$ ou $=$ à 0.2 et la significativité était définie par $p < 0.05$. Dans le cas contraire les valeurs sont non-significatives (NS). Une corrélation négative était de mise si ρ était précédé d'un signe « - ». Tous les tests ont été menés avec le logiciel SPSS 24 pour Mac.

II.7. Ethique

Les parents des enfants inclus recevaient une information orale et écrite de la part d'un médecin et leur non-opposition était recueillie. La base de données des patients a été enregistrée auprès de l'autorité française de protection des données en recherche clinique (CNIL). De plus, la cohorte avait obtenu l'aval du CPP Ile de France III numéro 2013-A01673-42.



III. Résultats

III.1. Caractéristiques de la population

III.1.1. Population d'étude

Sur les 194 patients nés avant 28 SA et hospitalisés dans le service sur cette période, seuls 59 patients ont pu bénéficier d'un bilan martial entre 7 jours avant et 7 jours après la mise sous rHuEPO et être inclus dans cette étude (cf. **diagramme de flux**).

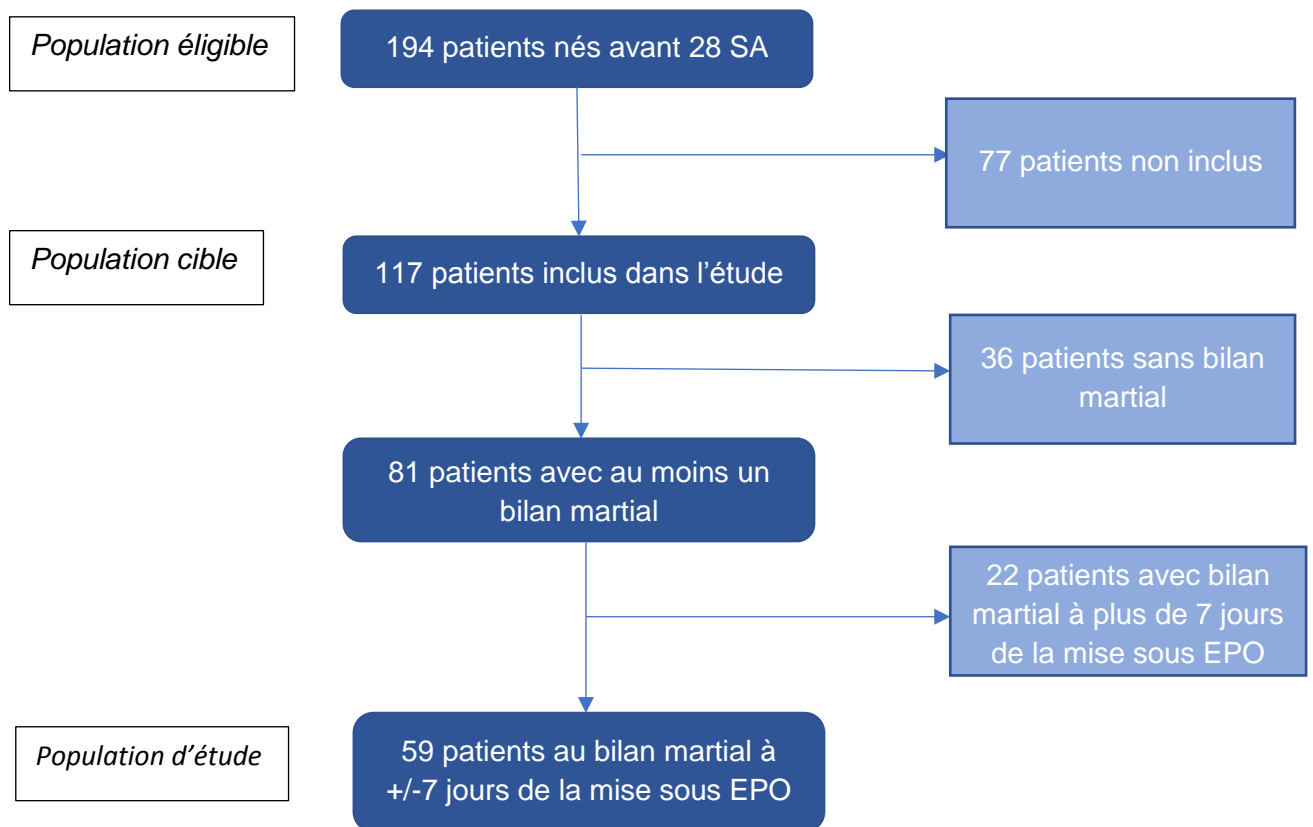


Figure 1 : Diagramme de Flux

A titre indicatif, 15 patients ont été inclus avant la parution des nouvelles recommandations sur les transfusions de CGR, et 44 après. Les populations étaient comparables mais la différence d'effectifs ne permettait pas une analyse comparative cliniquement pertinente.

III.1.2. Caractéristiques péri et post-natales

Les données périnatales sont présentées dans le **tableau I**. L'âge gestationnel médian était de 26 SA. Les enfants issus de grossesses multiples représentaient 32% de la population (n=32). Près de deux-tiers de l'effectif a reçu une cure complète de corticoïdes en anténatal. La majorité des patients (n=49) se trouvaient en situation de très faible poids de naissance (c'est-à-dire < 1000 g) et 8,5% des patients (n=5) étaient considérés comme petit pour l'âge gestationnel selon les courbes AUDIPOG. L'administration d'au moins une dose de surfactant exogène a concerné près de 9 patients sur 10.

Dans notre population, 75% des patients avaient subi un ou plusieurs épisodes de sepsis et 8,5% avait eu une ECUN avant le premier bilan martial. Deux décès sont survenus dans notre population, après réalisation d'un bilan martial : un des suites de leucomalacie périventriculaire avec limitation active des soins et un des suites d'une ECUN perforée et compliquée d'un choc septique. Au plan respiratoire, 40% de l'effectif a présenté une DBP modérée à sévère à 36 SA. Près de 4 patients sur 5 ont présenté un sepsis secondaire. Les ECUN ont concerné plus de 13% de la population (**tableau II**).



	Médiane (IQ)
Terme de naissance (SA)	26 (25-26,5)
Poids de naissance (g)	790 (687,5-927,5)
Trophicité (percentile)	25 (25-25)
Apgar 5 minutes	7 (6-9)
CRIB score	6 (4-8)
Durée de ventilation	51 (42-65,3)
	% (n=X)
Grossesse multiple	32,0 (20)
Corticothérapie anténatale	67,8 (40)
Toxémie gravidique	10,2 (6)
Chorioamniotite	15,3 (9)
Césarienne	33,9 (20)
Sexe masculin	42,4 (25)
Prématurité induite	16,9 (10)
PAG	8,5 (5)
Surfactant	86,4 (51)

Tableau I : Caractéristiques de la population

	% (n=X)
DBP modérée à sévère à 36 SA	40,7 (24)
Traitement par inotrope	23,7 (14)
Traitement par ibuprofène d'un canal artériel persistant	76,3 (45)
Infection néonatale bactérienne précoce	33,9 (20)
Sepsis secondaire	79,7 (47)
ECUN	13,6 (8)
HIV	5,1 (3)
ROP de Grade 3 ou plus	1 (1,7)

Tableau II : Morbidités post-natales de la population



III.1.3. Données transfusionnelles et du statut martial

Les valeurs concernant les données transfusionnelles et les suppléments en fer et rHuEPO sont présentées dans le **Tableau III**. Seulement 10,2% des patients n'ont pas été transfusés, 22% ont été transfusés une seule fois, et 67,8% ont été transfusés deux fois ou plus, dont près de la moitié avant la réalisation du bilan martial. L'âge médian au moment de la première transfusion était de 6 jours, contre un âge médian au moment de la réalisation du premier bilan martial de 14 jours.

La médiane de la ferritine et du CST était inférieure chez les patients non transfusés avant le bilan mais l'asymétrie de taille des échantillons n'a une nouvelle fois pas permis une analyse rigoureuse.

Plus de 59% de l'effectif des patients a bénéficié d'un bilan martial à environ 6 semaines de vie (J45 de traitement par rHuEPO) et 57,6% des patients vers huit semaines de vie (fin du traitement par rHuEPO).

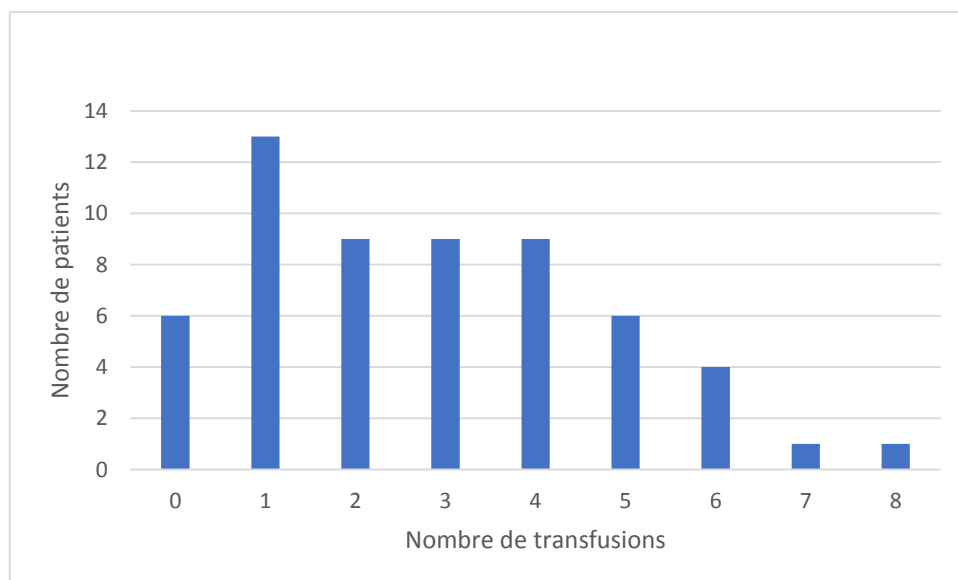


Figure 2 : Nombre de transfusions par enfant



	Médiane (IQ)
Âge d'introduction du fer (jours)	16 (10,5–32)
Âge d'introduction de la rHuEPO (jours)	15 (12-19)
Âge du premier bilan martial	
- Réel (jours)	14 (12-20,5)
- Corrigé (SA)	28 (27-28,5)
Âge du bilan à J45	
- Réel (jours)	41,5 (35,5-45,5)
- Corrigé (SA)	32 (31-34)
Âge du bilan de fin de rHuEPO	
- Réel (jours)	56 (54 - 58,8)
- Corrigé (SA)	34 (32-36)
Âge de la première transfusion (jours)	6 (2-11,8)
Taux d'Hémoglobine (g/dL)	
- J0	14,1 (12,9-15,8)
- J7	11,4 (10,4-12,6)
Nombre de sepsis antérieurs au bilan	1 (0-1)
Taux de ferritine (µg/L)	
- pré-rHuEPO	250 (184-373)
- J45 de rHuEPO	87,5 (54,8-189,3)
- fin de rHuEPO	53 (49,5-96)
CST(%)	
- pré-rHuEPO	23,3 (15-34,3)
- J45 de rHuEPO	24,4 (17,6-32,8)
- fin de rHuEPO	21,8 (16,7-28)

Tableau III : Données transfusionnelles et résultats des bilans martiaux

	Patients non transfusés avant le bilan N = 14	Patients transfusés avant le bilan N = 45
Taux médian de ferritine	229 (164 - 346,8)	254 (188 – 377)
Taux médian de CST	19,8 (15,3 – 27,4)	24,3 (15,5-34,3)

Tableau IV : Bilan martial en fonction du nombre de transfusions préalables

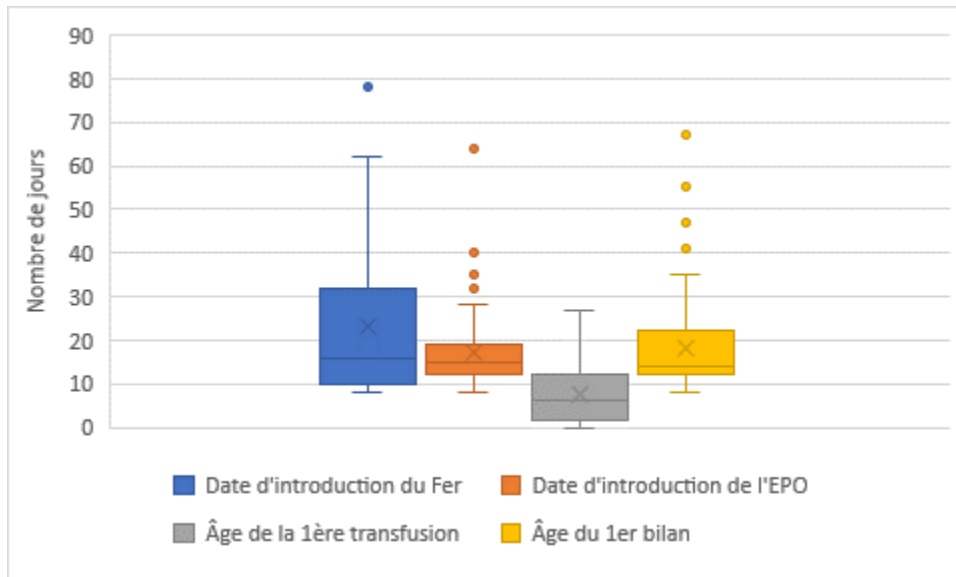


Figure 3 : Supplémentation en fer, rHuEPO et âge à la première transfusion

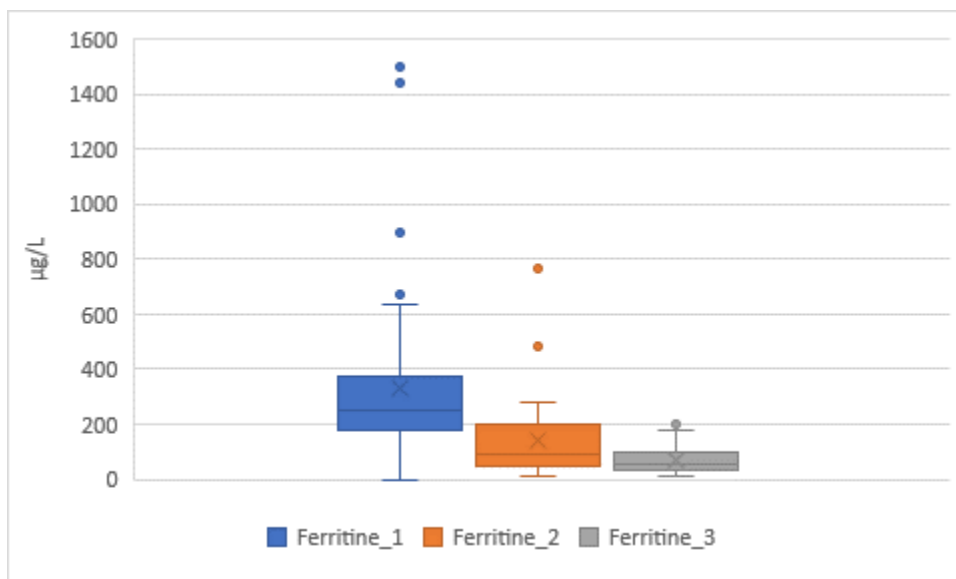


Figure 4 : Evolution de la ferritinémie au cours du traitement par rHuEPO

Ferritine 1 : réalisée au début du traitement, ferritine 2 : réalisée à J45 de traitement, ferritine 3 : réalisée à la fin du traitement



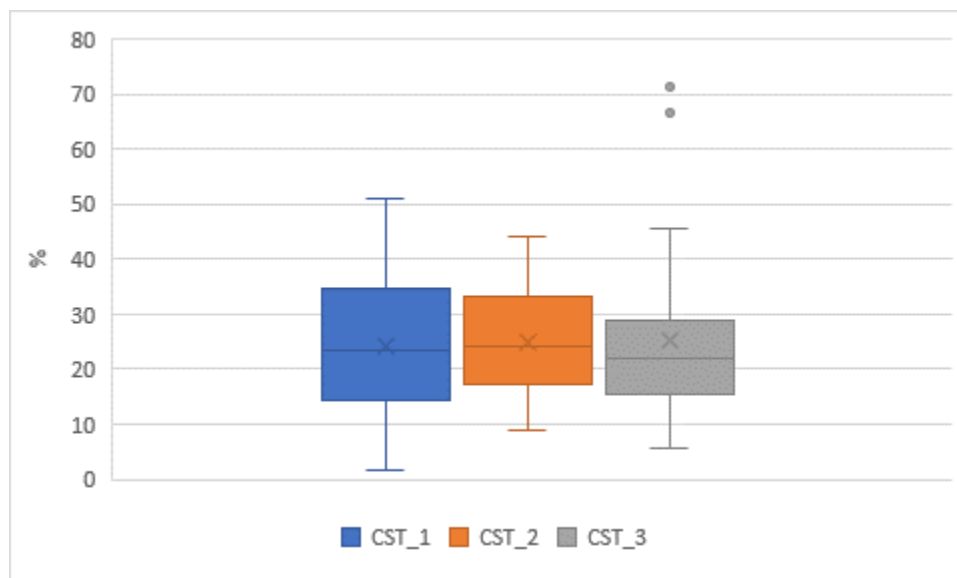


Figure 5 : Evolution du CST au cours du traitement par rHuEPO
CST 1 : réalisée au début du traitement, CST 2 : réalisée à J45 de traitement,
CST 3 : réalisée à la fin du traitement

III.2. Corrélations entre bilan martial et données cliniques

III.2.1. Bilan martial et nombre de transfusions.

Le taux de ferritine dosé lors de la mise sous rHuEPO augmentait avec le nombre total de transfusions au cours de l'hospitalisation, mais de façon non significative.

Le coefficient de saturation de la transferrine était plus élevé si le nombre de transfusions reçues par l'enfant au cours de l'hospitalisation était important ($\rho = 0.422$; $p = 0.001$) (**Tableau V**) avec une corrélation uniquement au nombre de transfusions avant le bilan. Le CST n'était donc pas prédictif du nombre de transfusions après ce bilan (**Tableau VI**).

	Nb transfusion fonction du taux de Ferritine	Nb transfusion fonction du CST
Coefficient de corrélation	0.154	0.422
<i>p</i> value	NS	0.001

Tableau V : Nombre de transfusions par enfant et bilan martial à J0 de rHuEPO

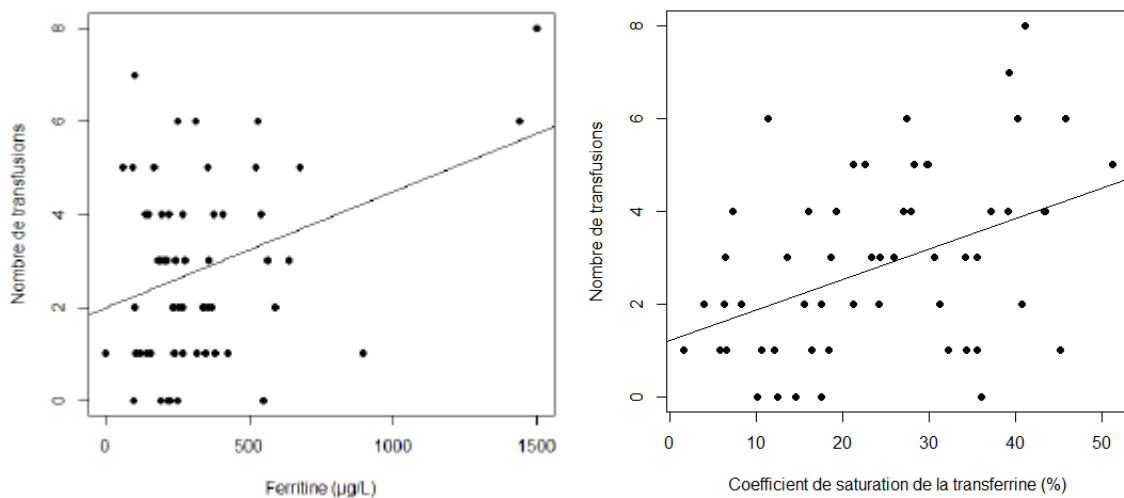


Figure 6 : Corrélation du nombre de transfusions avec le bilan martial à J0 de rHuEPO

	Ferritine		CST	
	Transfusions antérieures	Transfusions ultérieures	Transfusions antérieures	Transfusions ultérieures
Coefficient de corrélation	0.155	0.132	0.268	0.245
<i>p</i> value	NS	NS	0.040	NS

Tableau IVI : Nombre de transfusions par enfant avant et après bilan martial à J0 de rHuEPO

La ferritine et le CST étaient corrélés au nombre de transfusions de façon significative à J45. Ce rapport n'était retrouvé que pour la ferritine à J60 (**Tableau VII**).

Fonction du nombre total de transfusions	Ferritine		CST	
	J45	J60	J45	J60
Coefficient de corrélation	0.529	0.537	0.356	NS
<i>p</i> value	0.001	<0.001	0.039	NS

Tableau VII : Nombre de transfusions par enfant avant et après bilan martial à J45 et J60 de rHuEPO

III.2.2. Critères de jugements secondaires

La ferritinémie était corrélée au nombre d'infections secondaires antérieures au bilan martial. Cependant le fer par voie entérale était débuté plus tardivement chez les enfants ayant reçu une transfusion au préalable, source d'apports en fer non quantifiable dans cette étude.

Le CST était plus élevé chez les nouveau-nés ayant un poids de naissance plus faible, et chez ceux présentant un petit poids pour l'âge gestationnel mais de manière non significative. La présence d'une DBP modérée à sévère à 36 SA était associée à un CST avant supplémentation plus haut.

Le bilan martial n'était pas modifié par les caractéristiques néonatales suivantes : grossesse multiple, corticothérapie anténatale, chorioamniotite, terme de naissance, prématurité induite, CRIB score, sexe. Le bilan martial n'était pas associé à une modification des morbidités post-natales suivantes : instillation de surfactant, durée de ventilation, traitement d'un canal artériel, inotropes, INBP, ECUN, HIV.

Il n'y avait pas d'association significative entre les données du bilan martial et le début des supplémentations en fer et rHuEPO. En revanche, la ferritinémie était plus élevée lorsque le taux d'hémoglobine dosé à J7 de vie était plus.

	Corrélation avec la ferritine	p value	Corrélation avec le CST	p value
<i>Données per-natales</i>				
Apgar à 5 minutes	NS	NS	-0.378	0.004
Poids de naissance	NS	NS	-0.274	0.036
<i>Donnée postnatales</i>				
DBP à 36 SA	NS	NS	0.263	0.046
<i>Fer et transfusion</i>				
Nb de sepsis antérieurs au bilan	0.324	0.012	NS	NS
Hémoglobine à J7	-0.269	0.045	NS	NS

Tableau VIII : Bilan martial et évolution post-natales

Les enfants étant les plus transfusés étaient ceux présentant un terme de naissance plus faible, un CRIB score plus élevé et un poids de naissance plus faible et étaient plus souvent petit pour l'âge gestationnel. Un nombre de transfusions élevé était associé à une introduction du fer et de la rHuEPO plus tardive, avec un bilan martial réalisé naturellement plus tardivement. Les enfants présentant un nombre d'infections secondaires avant le bilan martial plus important étaient plus transfusés ($\rho = 0.693$; $p = 0.000$). Le nombre de transfusions n'était pas corrélé à l'Apgar à 5 minutes, au type de prématurité (induite versus spontanée) ou au sexe.

Les enfants présentant une morbidité plus lourde étaient plus transfusés (DPB modérée à sévère à 36 SA, soutien par inotropes, ou ECUN). L'hémoglobine à la naissance ou à J7 de vie, ou l'âge au moment de la première transfusion n'étaient pas corrélé au nombre de transfusions (**Tableau IX**).

	Corrélation avec le nb de transfusion	<i>p</i> value
<i>Données perinatales</i>		
Terme de naissance	-0.474	<0.001
CRIB score	0.515	<0.001
Poids de naissance	-0.583	<0.001
PAG	-0.339	0.009
Surfactant	0.389	0.002
<i>Données post-natales</i>		
DBP à 36 SA	0.685	<0.001
Durée de ventilation	0.609	<0.001
Sepsis secondaires	0.693	<0.001
Inotrope	0.275	0.035
ECUN	0.341	0.008
<i>Données hématologiques</i>		
Âge au moment de l'introduction du fer	0.465	<0.001
Âge au moment de l'introduction de la rHuEPO	0.310	0.007

Tableau IX : Nombre de transfusions et évolution postnatale

IV. DISCUSSION

Notre étude a montré que la ferritinémie, dosée au moment de l'instauration d'un traitement par érythropoïétine, n'était pas corrélée de façon significative au nombre de transfusions reçues avant ou après son dosage, chez le prématuré de moins de 28SA. Une ferritinémie basse n'était pas prédictive d'un nombre de transfusions élevé. Dosée isolément et précocement chez l'extrême prématuré, la ferritinémie ne semble donc pas permettre d'adapter la supplémentation martiale lors de son initiation dans le but de diminuer le risque transfusionnel.

Les valeurs médianes retrouvées dans notre étude étaient comprises dans les valeurs normales fixées par notre laboratoire (47-554 µg/L pour les filles, et 47-438 µg/l pour les garçons). Une étude retrouvait un minimum de 35 µg/L au cordon chez les enfants prématurés, 40 µg/L chez le nouveau-né à terme (29). Une autre définissait un seuil inférieur à 76 µg/L comme associé à un risque plus élevé d'anomalies neurodéveloppementales (60). Concernant les normes hautes, les données objectivées dans la littérature variaient entre 350 et 400 µg/L, c'est-à-dire inférieures aux normes de notre laboratoire (29,30,61) Dans cette dernière étude la supplémentation martiale était interrompue lorsque la ferritinémie dépassait ce seuil.

Dans la nôtre, nous constatons qu'à l'introduction de la rHuEPO les valeurs de ferritine retrouvées sont supérieures au seuil proposé de 350µg/l pour plus d'un quart des patients. Quasiment aucun n'avait des valeurs inférieures à 75 µg/L. Les tendances, à l'instauration de la rHuEPO, sont donc plutôt élevées dans notre population par rapport aux données de la littérature. Très peu d'enfants semblent en carence martiale ce qui ne pousse pas à augmenter la supplémentation en fer initialement.



Par la suite la ferritinémie diminuait. En fin de traitement par rHuEPO, la moitié des patients présentaient une ferritinémie inférieure à 75µg/L. Cela peut être expliqué par un taux décroissant de sepsis durant l'hospitalisation, mais également par l'installation progressive d'une carence martiale vraie.

En dehors de toute transfusion, ces données pourraient conduire à majorer progressivement la supplémentation martiale au cours du traitement, afin de favoriser l'érythropoïèse et de diminuer le risque neurodéveloppemental.

Une ferritinémie élevée était associée dans notre étude à un nombre plus important de sepsis antérieurs au bilan. L'inflammation est assez fréquente chez le prématuré dans les premières semaines de vie, avec dans notre population plus de $\frac{3}{4}$ des patients atteints d'un sepsis ou d'une ECUN avant la réalisation du premier bilan martial. La ferritinémie est augmentée par l'inflammation. Même si c'est un marqueur intéressant pour l'évaluation du bilan martial chez l'adulte, elle semble moins informative chez les extrêmes prématurés (21). En effet, elle peut être faussement normale. Une carence martiale peut être associée à un épisode d'inflammation : elle ne sera alors pas dévoilée par ce marqueur réalisé au début de la supplémentation. Certains auteurs proposent d'augmenter les seuils inférieurs chez les extrêmes prématurés par rapport à ceux décrits pour la population générale (22). La ferritinémie reste difficile à interpréter précocement dans cette population, d'où l'intérêt de le coupler à d'autres marqueurs du bilan martial.

Les données anténatales décrites dans la littérature, comme la corticothérapie anténatale ou l'insuffisance placentaire, connues pour impacter le développement fœtal, n'avaient ici aucune corrélation avec les taux de ferritine postnatale (62).

Notre étude objectivait une ferritinémie à J45 et J60 de la mise sous rHuEPO corrélée positivement au nombre total de transfusions. En effet les transfusions sont

source d'apport martial important. Il a été démontré que le fer était souvent élevé dans le sérum dans des contextes de transfusion multiples (61). Ce fer est apporté rapidement par l'hémolyse des globules rouges transfusés qui survient majoritairement dans les premiers jours post-transfusionnels. Cette charge ferrique peut être difficile à métaboliser chez le prématuré ou l'enfant de très faible poids de naissance (63). La quantité totale de fer reçue par les transfusions n'a pas pu être comptabilisée dans cette étude. Cependant ce résultat montre un effet significatif de l'apport du fer contenu dans les transfusions, qui doit être pris en compte dans l'adaptation de la supplémentation entérale.

Enfin, une ferritinémie élevée à J60 était associée à la présence plus fréquente d'une DBP modérée à sévère à 36 SA, comme démontré par l'équipe d'Ochiai et al. (64). Cependant cette corrélation peut être due à un facteur confondant : le nombre de transfusions, qui est plus élevé en cas de DBP à 36SA, ce qui a déjà bien été décrit dans la littérature. Cet article notait aussi une corrélation significative entre l'hyperferritinémie ($> 500\mu\text{g/L}$) et le nombre de transfusions, la persistance du canal artériel ainsi que le nombre de sepsis.

La ferritine est donc bien corrélée à l'inflammation et à l'apport de fer chez le nouveau-né, notamment prématuré et/ou de très petit poids de naissance. Cependant, il est nécessaire de lui associer d'autres marqueurs afin d'apprécier le statut martial, concernant à la fois le stock de fer et le fer fonctionnel.

Le deuxième facteur dosé dans cette étude, en accord avec les recommandations HAS sur le bilan martial et utilisable en routine, est le CST (21). Ce marqueur est intéressant car il est peu influencé par les états transitoires d'inflammation.



Dans notre étude, le CST augmentait avec un nombre croissant de transfusions, que ce soit au moment ou à 4 semaines de l'instauration du traitement par rHuEPO. Cette donnée n'était plus significative en fin de traitement. Le CST est en effet proportionnel au taux de fer circulant, apporté par les transfusions multiples. Le CST est donc le reflet du nombre de transfusions reçues avant la réalisation du bilan. Tout comme la ferritinémie, il ne permet pas de prédire le risque de transfusions qui vont succéder à ce bilan, et donc d'adapter la supplémentation martiale à son initiation.

Le taux de CST restait relativement stable dans notre étude, contrairement à la ferritine qui diminuait. Pour rappel, le CST est proportionnel au taux de fer fonctionnel circulant. Cette stabilité du taux appuyait donc le fait que la quantité de fer fonctionnel est soumise à une stricte régulation (13). Les valeurs retrouvées sont comparables à celles décrites en 2011 chez 25 prématurés de 34 à 37 SA à la naissance ($24,8 \pm 16\%$) (65). Elles sont cependant plus basses que celles dosées en 1980 sur sang de cordon dans une population de prématurés nés entre 30 et 36 SA (46,5% (6,5-86,5) (66). Peu d'études existent sur ce marqueur et c'est, à notre connaissance, la plus grosse étude décrivant les valeurs du CST chez l'extrême prématuré.

Le score d'Apgar à 5 minutes, cotation historique de l'adaptation à la vie extra-utérine, est un marqueur pronostique d'acidose métabolique. L'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes préjuge d'un moins bon pronostic néonatal (67). Dans notre étude, un score d'Apgar bas allait de pair avec un CST élevé. Même s'il est difficile de retrouver des études portant sur le bilan martial en fonction de l'adaptation à la vie extra-utérine, on sait qu'un score d'Apgar bas peut être associé à une acidose lactique signant une souffrance d'organes. On peut supposer qu'une cytolysé hépatique, découlant de l'anoxie périnatale, entraînerait un relargage de fer sous forme de ferritine ou de fer libre, entraînant une augmentation parallèle du CST (13). Cependant le lien entre

Apgar à 5 minutes et ferritinémie n'était pas significatif donc le lien entre CST et Apgar à 5 minutes peut aussi être uniquement le fruit du hasard.

Le CST était dans notre étude plus élevé si le poids de naissance était faible. On sait que les nouveau-nés de plus faible poids sont plus à risque de transfusion, ce qui est retrouvé dans notre étude. Les quelques études s'intéressant au dosage de fer chez des prématurés au très faible poids de naissance ne notaient pas d'association significative avec un taux de fer élevé mais parfois avec une plus grande propension à développer un stress oxydatif (68,69). Le poids de naissance est fortement corrélé au terme de naissance. L'hépatocyte immature du nouveau-né prématuré présente des capacités d'internalisation du fer qui peuvent être dépassées. Le lien entre CST et poids de naissance peut donc s'expliquer par deux facteurs confondants, le nombre de transfusions et le terme de naissance.

La corrélation était significative entre le CST dosé au moment de l'instauration du traitement par rHuEPO et l'apparition d'une DBP à 36 SA : plus le taux de CST était élevé plus il y avait de risque de développer une DBP modérée à sévère à 36 SA.

La DBP est la pathologie pulmonaire qui est définie pour les extrêmes prématurés par la présence d'un soutien respiratoire à 28 jours de vie. Une oxygéno-dépendance à 36 SA indique la présence d'une DBP modérée à sévère, prise en compte dans cette étude. Ces dernières années ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie. L'une des hypothèses récemment explorées est le rôle du stress oxydatif, auquel les extrêmes prématurés sont particulièrement sensibles (16). Ce stress oxydatif défini par le déséquilibre entre les manifestations oxydatives et les défenses anti-oxydantes est souvent médié chez le nouveau-né prématuré par l'hyperoxie. Le fer circulant libre aide à la catalyse de certaines réactions chimiques qui aboutiront à la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Ces dernières vont

alors agir sur différents composants cellulaires, induisant des lésions. Certains marqueurs, produits des réactions d'oxydo-réduction, peuvent être dosés et servir de biomarqueurs de ce stress oxydatif (16). On peut donc se demander si la présence d'un CST élevé, associé à un nombre de transfusions élevées, signerait la présence d'épisodes de libération massive de fer non métabolisé par l'extrême prématuré. Une supposition est que la présence de fer non lié, non fixé par la transferrine qui serait déjà saturé, entraînerait des lésions pulmonaires et la formation d'une DBP à 36 SA. Cependant, comme pour la ferritine, le nombre de transfusions élevé est un élément commun qui ne permet pas de conclure au lien de cause à effet.

L'âge médian à la première transfusion est de 6 jours. Une transfusion est suivie d'un arrêt de la supplémentation ou d'une absence d'introduction du fer pendant 15 jours après la transfusion. L'introduction du fer était plus tardive en cas de transfusions. En effet la plupart des transfusions étaient précoces et réalisées la majorité des cas avant la réalisation du bilan. La rHuEPO était souvent débutée après une transfusion, considérée comme charge en fer, et avant l'introduction du fer par voie entérale. En revanche, la rHuEPO n'était pas débutée tant qu'un apport en fer (transfusion ou entéral) n'était pas effectif. Le bilan martial a été réalisé au moment de l'introduction de la rHuEPO, c'est-à-dire dans une population très hétérogène de patients : certains avaient été transfusés précocement et peu de temps avant le bilan, d'autres avaient une intolérance digestive, n'avaient jamais été transfusés et avaient donc une introduction tardive du fer *per os* et de la rHuEPO. Ces données cliniques expliquent l'hétérogénéité d'une part du jour où le bilan a été réalisé, mais également des valeurs retrouvées pour la ferritinémie et le CST. Une étude sur un plus large effectif permettrait une étude en sous-groupes afin de guider la supplémentation martiale chez

tous les prématurés, transfusés ou non. Les dosages auraient pu être effectués par rapport à la date d'introduction du fer *per os*, sur laquelle on peut agir, et non par rapport à la date d'introduction de la rHuEPO.

Le nombre de transfusions total est dépendant du terme de l'enfant et du CRIB score, facteurs de risque de polytransfusion (41). Il est également corrélé à un poids de naissance plus faible, ainsi qu'à l'administration de surfactant. Les enfants les plus malades sont, comme cela a pu être décrit dans la littérature, les plus transfusés, avec une corrélation aux inotropes, aux ECUN, au nombre de sepsis, et à la DBP à 36 SA.

Cette étude est l'une des premières à allier le dosage du CST à celui de la ferritinémie chez les extrêmes prématurés. Le CST a été très peu étudié dans cette population. Les normes chez l'extrême prématuré concernant ces deux marqueurs sont difficiles à établir. En raison de la grande variabilité des résultats et de l'âge auquel le bilan a été effectué dans notre étude, l'effectif est trop restreint pour définir ces normes. Il permet cependant de décrire ces valeurs et de les comparer aux données existantes. Les prélèvements ne nécessitaient pas de techniques particulières et sont donc facilement utilisables en routine. Cependant, les analyses requises nécessitaient une quantité de sang minimale de 500 µL, participant donc à la spoliation sanguine. En raison du volume nécessaire à ces dosages, des prélèvements itératifs ne semblent pas raisonnables dans cette population.

La cohorte NEOX a été constituée de façon prospective, permettant un recueil exhaustif des données. Les patients devaient être inclus avant la douzième heure de vie afin de permettre le dosage des protéines carbonylées, ce qui explique un certain

nombre de patients non inclus bien qu'hospitalisés dans le service. Le bilan martial était lui prélevé entre 7 jours avant et 7 jours après les dates proposées par le design de l'étude afin de grouper les bilans et de diminuer les stimulations nociceptives nocives pour le développement de l'enfant (70). La prescription de ce bilan était parfois oubliée. Tout ceci explique le faible nombre de bilans martiaux recueillis par rapport à l'effectif de départ.

Le CST et la ferritine ont pour intérêt d'être reproductible facilement par n'importe quel laboratoire. On peut cependant se demander si d'autres marqueurs permettraient de prédire le risque transfusionnel, ce que ne permettent pas de faire le CST et la ferritine dans notre étude.

La mesure du fer non lié a été étudiée dans certaines études comme associé au stress oxydatif. Elle ne permet pas de mesurer la carence martiale. Ici, il n'a pas été dosé du fait des difficultés techniques de dosage, qui exigent de plus une quantité de sang à prélever plus importante (71).

Le récepteur soluble de la transferrine a été découvert dans le sérum par l'équipe de Kogo et al. dans les années 1980 (72). Les récepteurs de la transferrine existent de façon ubiquitaire à la surface de nombreuses cellules. La partie soluble de ces récepteurs ne dépend pas de la cytolysse ou de l'inflammation, et permet une mesure plus fine des stocks martiaux, notamment pour dépister une carence martiale (14,73). Les recommandations HAS préconisent en seconde intention d'utiliser ce marqueur afin d'être plus sensible au dépistage d'une carence martiale (21).

L'hepcidine est une protéine connue pour ses propriétés antibactériennes et découverte initialement dans les urines. Pour rappel, sa synthèse est stimulée par l'érythropoïèse, par l'augmentation du taux de fer et de ferritine dans le sang. Elle est inhibée en cas d'anémie et de syndrome inflammatoire (74). Ainsi, son expression est

en rapport avec la présence de fer circulant (24). Il en est de même pour sa présence dans les urines : la clairance est fonction du taux de plasmatique (26). L'hepcidine urinaire est intéressante car elle permet d'éviter la spoliation sanguine ainsi qu'une ponction douloureuse.

Ces marqueurs, dont l'utilisation en routine est limitée du fait de leur technique de dosage et de leur coût, semblent cependant intéressants à étudier dans le cadre de protocoles de recherche, afin de suivre leur évolution, conjointement à la ferritinémie et au CST utilisés en routine.



V. CONCLUSION

La ferritinémie dosée précocement apparaît comme un facteur peu spécifique du statut martial de l'extrême prématuré, et non prédictif du risque transfusionnel. Elle ne semble pas significativement associée aux pathologies du prématuré liées au stress oxydatif. Son analyse est difficile car elle est fortement influencée par l'état inflammatoire, fréquent dans les premières semaines de vie de l'extrême prématuré et qui diminue ensuite. Son dosage est donc à prendre en compte en fin de traitement par rHuEPO afin d'optimiser la supplémentation en fer.

Le coefficient de saturation de la transferrine, non influencé par l'inflammation, est un nouvel élément d'analyse intéressant dans cette population. Même s'il ne semble pas être prédictif du risque de transfusions ultérieures au bilan, il est le reflet d'une surcharge en fer apportée par des transfusions itératives. Le lien retrouvé entre DBP à 36 SA et CST élevé pourrait soutenir l'hypothèse d'une causalité entre surcharge en fer et maladies liées au stress oxydatif.

D'autres marqueurs à l'étude pourront sans doute aider à affiner un peu plus ces analyses et l'interprétation sur les réserves en fer.



Références bibliographiques

- [1] World Health Organization. ICD-10 Version 2016.
- [2] Ancel, P-Y ; Goffinet, F ; Kuhn, P, Langer, B ; Hernandorena, X et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011 : Results of the EPIPAGE-2 cohort study. In : *JAMA Pediatrics* [en ligne] Mars 2015 ; 169(3):230-8. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2091623>.
- [3] Torchin, H ; Ancel, P-Y ; Jarreau, P-H ; Goffinet, F. Epidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. In : *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [en ligne]. Octobre 2015, vol. 44, n°8, p. 683-794. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036823151500157X>.
- [4] Favrais, G ; Wibaut, B. Les anémies du prématuré : physiopathologies et évidences pour la transfusion. In : *Néonatalogie : bases scientifiques* [en ligne]. 2017, p. 653-668. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294737428000509>.
- [5] Favrais, G. ; Wibaut, B. ; Pladys, P. ; Saliba, E. Transfusion de culot globulaire chez le nouveau-né grand prématuré : ce qui a changé dans les recommandations françaises depuis 2002. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Septembre 2017, vol. 24, n°9, p. 894-901. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X17302518>.
- [6] Ward, RM ; Beachy, JC. Neonatal complications following preterm birth. In : *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [en ligne]. Avril 2003, vol. 110, n°20, p. 8-16. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-0528.2003.00012.x/full>.
- [7] Koch, J ; Hensley, G ; Roy, L ; Brown, S ; Ramaciotti, C ; Rosenfeld, CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. In : *Pediatrics* [en ligne]. Avril 2006, vol. 117, n°4, p. 1113-1121. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://pediatrics.aappublications.org/content/117/4/1113>.
- [8] Flamant, C ; Gascoin, G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. In : *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la*

Reproduction [en ligne]. Décembre 2014, vol. 42, n°8, p. 985-995. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0368231513002664>.

- [9] Jopling, J ; Henry, E ; Wiedmeier, SE ; Christensen, RD. Reference ranges for hematocrit and blood haemoglobin concentration during the neonatal period data from a multihospital health care system. In : *Pediatrics* [en ligne]. Février 2009, vol. 123, n°2, p. 333-337. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/2/>.
- [10] Lapillone, A ; Becquet, O. Recommandations pour les apports en fer pendant les six premiers mois de vie. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Mai 2017, vol. 24, n°5, p. 5S40-5S44. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X17240081>.
- [11] Cadet, E ; Gadenne, M ; Capron, D ; Rochette, J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. In : *Revue de Médecine Interne* [en ligne]. Février 2009, vol. 26, n°4, p. 315-324. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866304003625>.
- [12] Mario, N ; Pernet, P. Les difficultés d'interprétation du bilan martial. In : *Revue Francophone des Laboratoires* [en ligne]. Novembre 2008, vol. 2008, n°406, p. 67-71. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X08745271>.
- [13] Vaulont, S. Métabolisme du fer. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Mai 2017, vol. 24, n°5, p. 5S32-5S39. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X1724007X>.
- [14] Désidéri-Vaillant, C ; Galinat, H ; Sapin-Lory, J ; Valero, E ; Perennec, V ; Lefevre, F. Apport du dosage du récepteur soluble de la transferrine. In : *Transfusion Clinique et Biologique* [en ligne]. Février 2011, vol. 18, n°1, p. 36-39. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782010002818>.
- [15] Cabantcik, ZI. Labile iron in cells and body fluids : physiology, pathology, and pharmacology. In: *Frontiers in Pharmacology* [en ligne]. Mars 2014, vol. 5. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3952030/>.

- [16] Zydorczyk, C ; Mitanchez, D ; Buffat, C ; Ligi, I ; Grandvullemin, I ; Boubred, F ; Simeoni, U. Stress oxydant chez l'enfant prématuré : causes, biomarqueurs et possibilités thérapeutiques. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Octobre 2015, vol.22, n°10, p. 1047-1055. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X15002134>.
- [17] Beris,P. L'érythropoïétine : physiologie et usage clinique à l'exclusion de l'anémie rénale. In : *Médecine et Hygiène* [en ligne]. 2000, vol. 58, n°2302, p. 1159-1165. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://www.refdoc.fr/Detailnotice?cpsidt=1353052>.
- [18] Sidi D. Physiologie- physiopathologie et pathologie cardiovasculaire fœtale. In : *EMC-Pédiatrie* [en ligne]. Novembre 2004, vol. 1, n°4, p. 341-350. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762601304000400>.
- [19] Ganz, T ; Nemeth, E. Iron metabolism : interactions with normal and disordered erythropoiesis. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [en ligne]. Janvier 2012, vol. 2, n°5, p. 3-13. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/5/a011668.short>.
- [20] Recommandations HAS – Texte court- Bilan martial. [en ligne]. Septembre 2011. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte_court__bilan_martial_carence_2011-11-09_17-22-2_135.pdf.
- [21] World Health Organization. Iron deficiency anaemia : assessment, prevention and control. [en ligne]. 2001.[consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/.
- [22] Skikne, BS; Flowers, CH; Cook, JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. In : *Blood* [en ligne]. Janvier 1990, vol. 75, n°9, p. 1870-1876. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible à l'adresse : <http://www.bloodjournal.org/content/75/9/1870.short?sso-checked=true>.
- [23] Vyoral, D ; Petrak, J. Therapeutic potential of hepcidin – the master regulator of iron metabolism. In : *Pharmacological research* [en ligne]. Janvier 2017, vol. 115, p. 242-254.



[consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661816308763>.

- [24] Hirano, K ; Morinobu, T ; Kim, H; Hiroi,M; Ban, R; Ogawa, S;Ogihara, H ; Tami, H ; Ogihara, T. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. In : *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* [en ligne]. Mai 2001, vol. 84, p. 188-193. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://fn.bmj.com/content/84/3/F188>.
- [25] Müller, KF ; Lorenz, L ; Poets, CF ; Westermen, M; Franz, AR. Hepcidin concentrations in serum and urine correlate with iron homeostasis in preterm infants. In : *Journal of Pediatrics* [en ligne]. Juin 2012, vol. 160, n°6, p. 949-953. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(11\)01315-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(11)01315-1/fulltext).
- [26] Tiker,F ; Celik, B ; Tarcan, A; Kilicdag, H; Özbek,N; Gurakan, B. Serum pro-hepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. In : *Pediatric Hematology and Oncology* [en ligne]. Janvier 2006, vol. 23, n°4, p. 293-297. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08880010600629213>.
- [27] Griffin, IJ ; Cooke, RJ ; Reid, MM; McCormick, KPB; Smith, JS. Iron nutritional status in preterm infants fed formulas fortified with iron. In : *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* [en ligne]. Juillet 1999, vol. 81, n°1, p. 45-49. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://fn.bmj.com/content/81/1/F45.short>.
- [28] Siddappa, AM ; Rao, R ; Long, JD; Widness, JA; Georgieff, MK. The assessment of newborn iron stores at birth : a review of the literature and standards for ferritin concentrations. In : *Neonatology* [en ligne]. Août 2007, vol. 92, n°2, p. 73-82. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.karger.com/Article/Abstract/100805>.
- [29] Amin, SB ; Scholer, L ; Srivastava, M. Pre-discharge iron status and its determinants in premature infants. In : *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [en ligne]. Juin 2012, vol. 25, n°11, p. 2265-2269. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2012.685788>.
- [30]Madsen, LP ; Rasmussen, MK ; Bjerregaard, LL ; Nøhr, SB ; Ebbesen, F. Impact of blood sampling in very preterm infants. In : *The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory*

Investigation [en ligne]. Janvier 2000, vol. 60, n°2, p. 125-132. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.tandfonline.com/toc/iclb20/current>.

- [31] Nexø, E ; Christensen, NC ; Olesen, H. Volume blood removed for analytical purposes during hospitalization of low-birthweight infants. In : *Clinical Chemistry* [en ligne]. Mai 1981, vol. 27, n°5, p. 759-761. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://clinchem.aaccjnls.org/content/27/5/759.short>.
- [32] Arnaud, F ; Simeoni, U. La transfusion de produits sanguins labiles en période néonatale. In : *Transfusion Clinique et Biologique* [en ligne]. Octobre 2005, vol. 12, n°4, p. 336-341. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782005001436>.
- [33] Luppà, PB ; Müller, C ; Schlichtiger, A ; Schlebusch, H. Point-of-care testing (POCT) : Current techniques and future perspectives. In : *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [en ligne]. Juin 2011, vol. 30, n°6, p. 887-898. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993611000860>.
- [34] Menget, A ; Mougey, C ; Thiriez, G ; Riethmuller, D. Intérêt du clampage retardé du cordon ombilical chez le nouveau-né. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Septembre 2013, vol. 20, n°9, p. 1022-1027. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X13003722>.
- [35] Rao, R ; Georgieff, MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. In : *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [en ligne]. Février 2007, vol.12, n°1, p. 54-63. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X06001028?_rdoc=1&fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb.
- [36] Pearson, HA. Life-span of the fetal red blood cell. In : *The Journal of Pediatrics* [en ligne]. Février 1967, vol. 70, n°2, p. 166-171. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347667804104?_rdoc=1&fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb.
- [37] Hod, EA ; Zhang, N ; Sokol, SA ; Wojczyk, BS ; Francis, RO ; Ansaldi, D ; Francis, KP ; Della-Latta, P ; Whittier, S ; Sheth, S ; Hendrickson, JE ; Zimring, JC ; Brittenham, GM ; Spitalnik, SL. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. In : *Blood* [en ligne]. Mars 2010, vol.

115 : p. 4284-4292. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://www.bloodjournal.org/content/115/21/4284.short?sso-checked=true>.

- [38] Rapido, F ; Brittenham, GM ; Bandyopadhyay, S ; La Carpia, F ; L'Acqua, C ; McMahon, DJ, Rebbaa, A ; Wojczyk, BS ; Netterwald, J ; Wang, H ; Schwartz, J ; Eisenberger, A ; Soffing, M ; Yeh, R ; Divgi, C ; Ginzburg, YZ ; Shaz, BH ; Sheth, S ; Francis, RO ; Spitalnik, SL, Hod, EA. Prolonged red cell storage before transfusion increases extravascular hemolysis. In : *The Journal of Clinical Investigation* [en ligne]. Décembre 2016, vol. 127, n°1, p. 375-382. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.jci.org/articles/view/90837>.
- [39] Haute Autorité de Santé ; Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Transfusion de globules rouges homologues : produits indications, alternatives. Néonatalogie. In : *Synthèse de la Recommandation de Bonnes Pratiques* [en ligne]. Novembre 2014. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives.
- [40] Dollat, C ; Pierron, C ; Keslick, A ; Billoir, E ; François, A ; Jarreau, PH. Protocole donneur unique : pratiques transfusionnelles et facteurs de risque de transfusions multiples en réanimation néonatale. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Septembre 2016, vol. 23, n°9, p. 935-943. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X16302883>.
- [41] Berseth, CL ; Aerde, JEV ; Gross, S ; Stolz, SI ; Harris, CL ; Hansen, JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. In : *Pediatrics* [en ligne]. Décembre 2004, vol. 114, n°6, p. 700-706. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/6/e699.short>.
- [42] Mills, RJ ; Davies, MW. Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* [en ligne]. Mars 2012. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005095.pub2/full>.
- [43] Favrais, G ; Lopez, E. Chapitre 110 – Prévention et traitement de l'anémie du nouveau-né prématuré : fer, transfusions, érythropoïétine. In : *Réanimation et Soins Intensifs en Néonatalogie* [en ligne]. 2016, p. 693-697. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294739972001103>.

- [44] Thilaka, GK ; Kumar, SV. A review on pharmacological use of recombinant human erythropoietin in renal and nonrenal anemia and other potential applications in clinical practice. In : *Apollo Medicine*. 2016, vol. 13, n°2, p. 80-85.
- [45] Mainie, P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? In : *Early Human Development* [en ligne]. Août 2008, vol. 22, n°10, p. 1092-1097. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378208001175>.
- [46] Lopez, E ; Beuchée, A ; Truffert, P ; Pouvreau, N ; Patkai, J ; Baud, O ; Boubred, F ; Flamant, C ; Jarreau, PH. L'érythropoïétine humaine recombinante chez le nouveau-né : recommandations pour la pratique clinique de la Société française de néonatalogie. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Octobre 2015, vol. 22, n°10, p. 1092-1097. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X15002705>.
- [47] Berglund, SK ; Lindberg, J ; Westrup, B ; Domellöf, M. Effects of iron supplements and perinatal factors on fetal haemoglobin disappearance in LBW infants. In : *Pediatric Research* [en ligne]. Août 2014, vol. 76, n°5, p. 477-482. [consulté le septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.nature.com/articles/pr2014116>.
- [48] Levy, GJ ; Strauss, RG ; Hume, H ; Schloz, L ; Albanese, MA ; Blazina, J ; Werner, A ; Sotelo-Avila, C ; Barrasso, C ; Blanchette, V ; Warkentin, PI ; Pepkowitz, S ; Mauer, AM ; Hines, D. National survey of neonatal transfusion practices: I. Red blood cell therapy. In : *Pediatrics* [en ligne]. Mars 1993, vol. 91, n° 3, p. 523-529. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://pediatrics.aappublications.org/content/91/3/523.short>.
- [49] Alter, HJ ; Klein, HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. In : *Blood* [en ligne]. Octobre 2008, vol. 112, n°7, p. 2617-2626. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <http://www.bloodjournal.org/content/112/7/2617.short?sso-checked=true>.
- [50] Arrêté du 7 avril 2014 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles. In : *Journal Officiel* [en ligne]. Avril 2014. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028867487>.

- [51] Wibaut, B ; Saliba, E ; Rakza, T ; Lassale, B ; Hubert, H ; Wiel, E. Enquête nationale sur les pratiques transfusionnelles pendant la période néonatale en vue de l'élaboration de recommandations selon la méthodologie de la Haute Autorité de la Santé. In : *Transfusion Clinique et Biologique* [en ligne]. Novembre 2012, vol. 19, n°4-5, p. 145-147. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246782012001243>.
- [52] Mamelle, N ; Lehingue, Y ; Munoz, F ; Miginiac, M ; Beranger, C ; Tounissoux, D. Le Réseau Sentinelle de maternités AUDIPOG : I. Paramètres de santé périnatale en 1994. In : *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [en ligne]. 1996, vol. 25, n°6, p. 568-576.
- [53] Cockburn, F ; Cooke, RWI ; Gamsu, HR, Greenough, A ; Hopkins ; A, McIntosh, N ; Ogston, SA ; Parry, J ; Silverman, M ; Shaw, JCL ; Tarnow-Mordi, WO ; Wilkinson, AR. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. In : *The Lancet* [en ligne]. Juillet 1993, vol. 342, n°8865, p. 193-198. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://insights.ovid.com/lancet/lanc/1993/07/240/crib-clinical-risk-index-babies-score/9/00005531>.
- [54] Jobe, AH ; Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. In : *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [en ligne]. Juin 2001, vol. 163, n°7, p. 1723-1729. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.
- [55] Bell, MJ ; Ternberg, JL, Feigin, RD ; Keating, JP ; Marshall, R ; Barton, L ; Brotherton, T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. In : *Annals of Surgery* [en ligne]. Janvier 1978, vol. 187, n°1, p. 1-7. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1396409/>.
- [56] Marret, S ; Parain, D ; Pinto-Cardoso, G ; Chollat, C. Chapitre 88 : Les hémorragies intracrâniennes de l'enfant premature. In : *Réanimation et Soins Intensifs en Néonatalogie* [en ligne]. 2016, p.549-52. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294739972000882>.
- [57] Marret, S ; Zupan, V ; Gressens, P ; Lagercrantz, H ; Evrard, P. Les leucomalacies périventriculaires. I. Aspects histologiques et étiopathogéniques. In : *Archives de Pédiatrie* [en ligne]. Mai 1998, vol. 5, n° 5, p. 525-537. [consulté le 15 septembre 2017].

Disponible sur l'adresse :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X99803194>.

- [58] An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. In : *Archives of Ophthalmology* [en ligne]. Juillet 2005, vol. 123, n°7, p. 991-999. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse :
<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/417157>.
- [59] Tamura, T ; Goldenberg, RL ; Hou, J ; Johnston, KE ; Cliver, SP ; Ramey, SL ; Nelson, KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. In : *The Journal of Pediatrics* [en ligne]. Février 2002, vol. 140, n°2, p. 165-170. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse:
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347602072037?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb.
- [60] Park, SH ; Kim, HM. Th iron status of very low birth weight infants receiving multiple erythrocyte transfusions during hospitalization in the neonatal intensive care unit. In : *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition* [en ligne]. Juin 2015, vol. 18, n°2, p. 100-107. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse :
<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5223/pghn.2015.18.2.100>.
- [61] Chockalingam, UM ; Murphy, E ; Ophoven, JC ; Weisdorf, SA ; Georgieff, MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. In : *The Journal of Pediatrics* [en ligne]. Août 1987, vol. 111, n°2, p. 283-286. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347687800884>.
- [62] Treviño-Báez, JD ; Briones-Lara, E ; Alamillo-Velázquez, J ; Martínez-Moreno, MI. Multiple red blood cell transfusions and iron overload in very low birthweight infants. In : *Vox Sanguinis* [en ligne]. Mai 2017, vol. 112, n°5, p. 453-458. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse :
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12528>.
- [63] Ochiai, M ; Kurata, H ; Inoue, H ; Tanaka, K ; Matsushita, Y ; Fujiyoshi, J ; Wakata, Y ; Kato, K ; Taguchi, T ; Takada, H. An elevation of serum ferritin level might increase clinical risk for the persistence of patent ductus arteriosus, sepsis and bronchopulmonary dysplasia in erythropoietin-treated very-low-birth-weight

infants. In : *Neonatology* [en ligne]. Août 2016, vol. 111, n°1, p. 68-75. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.karger.com/Article/Abstract/447991#>.

- [64] Yamada, RT ; Leone, CR ; Yamada, RT. Hematological and iron content evolution in exclusively breastfed late-preterm newborns. In : *Clinics* [en ligne]. Août 2014, vol. 69, n°12, p. 792-798. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322014001200792&script=sci_arttext.
- [65] Hågå, P. Plasma Ferritin Concentrations in Preterm Infants in Cord Blood and During the Early Anaemia of Prematurity. In : *Acta Pædiatrica* [en ligne]. Septembre 1980, vol. 69, n°5, p. 637-641. 1980;69(5):637- 41. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322014001200792&script=sci_arttext.
- [66] Page, FO ; Martin, JN ; Palmer, SM ; Martin, RW ; Lucas, JA ; Meeks, GR ; Bucovaz, ET ; Morrisson, JC. Correlation of neonatal acid-base status with Apgar scores and fetal heart rate tracings. In : *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* [en ligne]. Juin 1986, vol. 154, n°6, p. 1306-1311. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : [https://www.ajog.org/article/0002-9378\(86\)90717-9/pdf](https://www.ajog.org/article/0002-9378(86)90717-9/pdf).
- [67] Bocca, S ; Ciccarelli, S ; Agostino, R ; Alimonti, A. Trace elements, oxidative status and antioxidant capacity as biomarkers in very low birth weight infants. In : *Environmental Research* [en ligne]. Juillet 2017, vol. 156, p. 705-713. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935117307454>.
- [68] Braekke, Bechensteen, AG ; Halvorsen, BL ; Biomhoff, R ; Haaland, K ; Staff, AC. Oxidative stress markers and antioxidant status after oral iron supplementation to very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* [en ligne]. Juillet 2007, vol. 151, n°1, p. 23-28. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347607001369>.
- [69] Ranger, M ; Grunau, RE. Early repetitive pain in preterm infants in relation to the developing brain. In : *Pain Management* [en ligne]. Janvier 2014, vol. 4, n°1, p. 57-67. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/pmt.13.61>.

- [70] Brissot, P ; Ropert, M ; Le Lan, C ; Loréal, O. Non-transferrin bound iron : a key role in iron overload and iron toxicity. In : *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects* [en ligne]. Mars 2012, vol. 1820, n°3, p. 403-410. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416511001802>.
- [71] Kohgo, Y ; Nishisato, T ; Kondo, H ; Tsushima, N ; Niitsu, Y ; Urushizki, I. Circulating transferrin receptor in human serum. In : *British Journal of Haematology* [en ligne]. Octobre 1986, vol. 64, n°2, p. 277-281. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2141.1986.tb04120.x>.
- [72] Gaillard, T ; Fontan, E ; Civadier, C ; Emile, L. Pratique d'un nouveau marqueur du diagnostic des déficits martiaux : le récepteur soluble de la transferrine. In : *Annales de Biologie Clinique* [en ligne]. Octobre 2001, vol. 59, n°5, p. 72-75. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/pratique_d_un_nouveau_marqueur_du_diagnostic_des_deficits_martiaux_le_recepteur_soluble_de_la_transferrine_50096/article.phtml
- [73] Wang, C ; Fang, Z ; Zhu, Z ; Liu, J ; Chen, H. Reciprocal regulation between hepcidin and erythropoiesis and its therapeutics application in erythroid disorders. In: *Experimental Hematology* [en ligne]. Août 2017, vol. 52, p. 24-31. [consulté le 15 septembre 2017]. Disponible sur l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301472X17301455>.
- [74] Recommandations de l'AFSSAPS : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. 2002.



Annexe 1. Normes du bilan martial du laboratoire de biochimie de Cochin-Port Royal

Libellé analyse	Age	Sexe	Limite basse	Limite haute
Fer_Sérum/Plasma_μmol/L	ND	ND	9	30
	<2 ans	ND	9	20
	<15 ans	ND	11	24
	>15 ans	Female	9	30
	>15 ans	Male	12	30
	<1 mois	ND	10	36
	ND	ND	20	300
Ferritine_Sérum/Plasma_μg/L	<5 ans	ND	47	101
	<55 ans	Female	15	150
	>55 ans	Female	20	250
	<19 ans	Female	47	110
	>1 an	Male	47	358
	<12 mois	Female	47	85
	<6 mois	Female	47	379
	<1 mois	Female	47	554
	<12 mois	Male	47	120
	<1 mois	Male	47	438
	<6 mois	Male	47	449
	Transferrine_Sérum/Plasma_Colorimétrie_g/L	ND	ND	2.2
<4 ans		ND	1.7	3.5
>60 ans		ND	1.8	3.1
<60 ans		ND	2.2	4
<1 mois		ND	1.7	2.8
Transferrine Coefficient de saturation_Sérum/Plasma_%	ND	ND	20	35
	>6 mois	ND	25	35
	<6 mois	ND	15	25
	<1 mois	ND	55	65
Transferrine Capacité de fixation du fer_Sérum/Plasma_μmol/L	ND	ND	50	95

ND : non déterminé



Annexe 2. Le CRIB score (54)

Factor	Score
Birthweight (g)	
> 1350	0
851-1350	1
701-850	4
≤ 700	7
Gestation (wk)	
> 24	0
≤ 24	1
Congenital malformations*	
None	0
Not acutely life-threatening	1
Acutely life-threatening	3
Maximum base excess in first 12 h (mmol/L)†	
> -7.0	0
-7.0 to -9.9	1
-10.0 to 14.9	2
≤ -15.0	3
Minimum appropriate FIO₂ in first 12 h	
≤ 0.40	0
0.41-0.60	2
0.61-0.90	3
0.91-1.00	4
Maximum appropriate FIO₂ in first 12 h	
< 0.40	0
0.41-0.80	1
0.81-0.90	3
0.91-1.00	5

*Excluding inevitably lethal malformations.

†For example, -3.0 mmol/L scores 0, -16.0 mmol/L scores 3.

Table 2: **CRIB score**

Annexe 3. Critères diagnostiques pour la DBP (55)

Âge gestationnel	< 32 SA	≥ 32 SA
Période d'évaluation finale	Terme corrigé de 36 SA	56 jours d'âge post-natal
Supplémentation O ₂ nécessaire pendant 28 jours associée aux besoins suivants à l'évaluation finale		
DBP légère	Air ambiant	
DBP modérée	Supplémentation en O ₂ nécessaire avec FiO ₂ < 30%	
DBP sévère	Supplémentation en O ₂ nécessaire avec FiO ₂ ≥ 30% et/ou ventilation en pression positive	

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Le bilan martial, réalisé à l'instauration du traitement par érythropoïétine, permet-il de guider la supplémentation en fer chez l'extrême prématuré ?

[Notre objectif était de rechercher un lien entre le bilan martial effectué lors de l'instauration du traitement par érythropoïétine et le nombre de transfusions reçues au cours de l'hospitalisation, afin d'optimiser la supplémentation en fer chez l'extrême prématuré. Une étude prospective monocentrique a été menée chez 59 prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) d'âge gestationnel comportant un dosage de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine (CST). Nous avons étudié la relation entre ces dosages et le nombre de transfusions, les données cliniques pré- et postnatales, et les morbidités décrites comme associées au stress oxydatif. Il n'existait pas de corrélation entre la ferritine et le nombre de transfusions. La ferritine était plus élevée en cas de sepsis précédant le bilan ($\rho=0.32$; $p=0.012$). Le CST était corrélé au nombre total de transfusions ($\rho=0.42$; $p=0.001$), uniquement pour les transfusions antérieures au bilan ($\rho=0.27$; $p=0.04$). Un CST bas n'était pas prédictif d'un nombre élevé de transfusions après bilan. Le bilan martial était indépendant des données cliniques pré- et postnatales. La dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA était corrélée au CST mais également au nombre de transfusions.

On confirme que la ferritine, prise isolément, n'est pas un marqueur fiable du bilan martial chez l'extrême prématuré, car influencée par l'inflammation lors d'épisodes aigus. Le CST est le reflet d'un excès de fer apporté par les culots globulaires transfusés, ce qui soutient l'arrêt post-transfusionnel de la supplémentation martiale recommandée par l'HAS.]

Mots-clés : fer, ferritine, transferrine, érythropoïétine, transfusion, prématurité extrême

Does the iron balance, at the start of erythropoietin treatment, guide iron supplementation in the extreme premature ?

[Our objective was to study the link between the iron status at the start of erythropoietin supplementation and the number of transfusions provided during the hospitalization, in order to optimize iron supplementation for extreme premature newborns. A monocentric prospective study enrolled 59 preterm infants of gestational age (GA) < 28 weeks, whose serum ferritin (SF) and saturation coefficient of transferrin (SCT) were measured. We studied the relationship between these analyzes and the number of transfusions, pre and postnatal clinical data, and oxidative stress-associated morbidities. There was no correlation between SF and the number of transfusions. The rate of SF was higher in case of sepsis prior to the blood tests ($\rho=0.32$; $p=0.012$). The SCT was correlated with the total number of transfusions ($\rho=0.42$; $p=0.001$), but only for the transfusions prior to the test ($\rho=0.27$; $p=0.04$). A low SCT was not predictive of a high rate of RBC transfusions. The iron status was not related to pre or postnatal data. The bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks of GA was associated with increased SCT and RBC transfusions. Thus, we can confirm that SF alone is not a reliable marker for the iron status of extremely preterm infants, due to the inflammation observed during acute episodes. SCT in our study reflects the iron excess brought by RBC transfusions. Suspending iron supplementation during the 15 days following a transfusion, as recommended by the French Health High Authority, is relevant in this population.]

Keywords : iron, ferritin, transferrin, transfusions, erythropoietin, extremely preterm birth...



