

Prévention de l'anémie de la prématurité par érythropoïétine recombinante humaine : évaluation des indications et du rapport coût-efficacité

Cost-benefit analysis of neonatal anemia prevention with recombinant human erythropoietin in premature infants

I. GLORIEUX^{1*}, N. GUIONNET-AFCHAR², A.C. PERIER³, J. TRICOIRE¹, N. MONTJAUX¹, C. CASPER¹, M. ROLLAND¹

¹ Unité de néonatalogie, Hôpital des Enfants, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9 <glorieux.i@chu-toulouse.fr>

² Service de pédiatrie, Centre hospitalier, 22, boulevard du Général Sibille, 81000 Albi

³ Service de pédiatrie, Centre hospitalier intercommunal, boulevard du Maréchal De Lattre De Tassigny, 65000 Tarbes

Résumé. L'érythropoïétine recombinante humaine (r-Hu EPO) est proposée depuis 1996 dans la prévention de l'anémie des prématurés d'âge gestationnel (AG) inférieur à 34 semaines d'aménorrhée (SA) et de poids de naissance (PN) compris entre 750 et 1 500 g afin de réduire les besoins transfusionnels de cette population. Toutefois, la généralisation de son utilisation chez le prématuré a suscité de nombreux débats et controverses, tant sur le plan de ses indications, que sur le plan économique. **Objectifs :** évaluer rétrospectivement l'efficacité sur la réduction des besoins transfusionnels et le rapport coût-bénéfice de la r-Hu EPO afin de définir les meilleurs candidats à ce traitement. **Matériel et méthode :** 79 prématurés de moins de 34 SA et de PN \leq 1 500 g, hospitalisés dans l'unité de néonatalogie de l'Hôpital des enfants du CHU de Toulouse de mars 1998 à juin 1999, ont reçu un traitement par r-Hu EPO (750 U/kg/semaine) à partir du 10^e jour de vie en moyenne. Ces enfants ont été comparés à une cohorte historique de 79 prématurés, nés en 1997, avant l'introduction de la r-Hu EPO dans l'unité, et appariés selon un PN, un AG et une hémoglobine (Hb) initiale identiques à \pm 100 g, \pm 1 SA, et \pm 1 g/dL respectivement. **Résultats :** le nombre médian de transfusions par enfant traité par r-Hu EPO est de 0 contre 1 transfusion par enfant témoin ($p < 0,0001$). Le volume sanguin total médian transfusé est de 0 mL/kg (0-23,8 mL/kg) chez les enfants traités contre 27,38 mL/kg (0-62,5 mL/kg) chez les témoins ($p < 0,0001$). Le pourcentage d'enfants non transfusés est significativement plus élevé dans le groupe traité par r-Hu EPO (54,5 versus 26,6 % ; $p < 0,0001$). La comparaison des coûts matériels nous montre que le traitement préventif par r-Hu EPO est préférable (189 versus 284 euros par patient). Au-delà d'un âge gestationnel de 32 SA et d'un poids de naissance de 1 200 g, le bénéfice obtenu grâce à la r-Hu EPO n'est plus retrouvé de façon significative. **Conclusion :** le traitement par r-Hu EPO semble être efficace et économiquement avantageux dans la prévention de l'anémie des prématurés de moins de 32 SA et/ou de moins de 1 200 g. Ce traitement ne doit pas exclure les autres stratégies d'épargne transfusionnelle.

Mots clés : érythropoïétine recombinante humaine, anémie, prématuré, transfusion sanguine, analyse coût-efficacité

Abstract. Premature infants frequently develop anemia. This is the result from blood sampling and from a relatively poor erythropoietic response to anemia. As a result, these infants often receive multiple transfusions with the risk of viral disease transmission. Aim: to determine the efficacy and cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in reducing erythrocyte transfusion needs in preterm infants. Methods: 79 premature infants of less than 34 weeks gestational age and/or with a birth weight of less than 1 500 g were admitted in our unit from March 1998 to June 1999. They received r-HuEPO 750 U/kg/week intravenously or subcutaneously from day 10. These infants were compared to a retrospective cohort of 79 premature infants born during 1997 before introduction of the protocol r-HuEPO and matched for gestational age and for weight at birth. Results: hemoglobin upon admission, phlebotomy losses, clinical parameters were similar in both groups. The median number of transfusions per infant was 0 compared with 1 transfusion per control infant ($p < 0.0001$). Median volume of erythrocytes transfused was 0 (0-23,8 mL/kg) in r-HuEPO-treated infants and 27.38 (0-62,5 mL/kg) in control infants ($p < 0.0001$). The number of infant without transfusion was significantly higher in the r-HuEPO-treated group (54.5 versus 26.6 % ; $p < 0.0001$). The cost per patient was 189 euros for r-HuEPO recipient and 284 euros for control infant. The effect of R-HuEPO was not

* Correspondance et tirés à part : I. Glorieux

significant for infants with gestational age more than 32 weeks or BW more than 1 200 g. Conclusion: R-HuEPO is cost-effective in the prevention of anemia of prematurity for children born before 32 weeks or with a BW less than 1 200 g. This treatment does not exclude other procedures to prevent transfusion requirements.

Key words: human recombinant erythropoietin, anemia, prematurity, blood transfusion, cost-benefit analysis

L'anémie de la prématurité, anémie normochrome normocytaire hyporégénérative, est un problème quotidien dans les unités de néonatalogie. L'origine en est multifactorielle mais l'élément prépondérant est sans doute le déficit majeur en érythropoïétine. De plus, la réponse érythropoïétique des prématurés est insuffisante lorsque la masse globulaire circulante s'abaisse. Jusqu'à ces dernières années, le seul recours thérapeutique était la transfusion sanguine. Depuis l'isolement du gène humain de l'érythropoïétine en 1985, l'hypothèse d'un traitement préventif de cette anémie par de l'érythropoïétine recombinante humaine (r-Hu EPO) a été proposée. Plusieurs essais multicentriques [1-3] ont montré que la r-Hu EPO corrigeait le déficit en érythropoïétine endogène des nouveau-nés prématurés et stimulait l'érythropoïèse, permettant une diminution significative du nombre de transfusions. Le produit a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 1996 pour la prévention de l'anémie du prématuré de poids de naissance compris entre 750 et 1 500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 SA [4]. Malgré tout, la généralisation de son utilisation chez le prématuré a suscité de nombreux débats et controverses, tant sur le plan de ses indications, que sur le plan économique. Nous avons voulu évaluer le rapport coût-efficacité de ce traitement et cibler ses indications en comparant les besoins transfusionnels d'une population de prématurés traitée par r-Hu EPO à ceux d'une cohorte témoin historique non traitée.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective menée de mars 1998 à juin 1999 dans l'unité de néonatalogie de niveau III de l'Hôpital des enfants de Toulouse.

Les enfants éligibles pour un traitement par r-Hu EPO étaient :

- tous les nouveau-nés de 32 SA ou moins avec un poids de naissance \leq 1 500 g ;
- les nouveau-nés de 33 ou 34 SA et de PN \leq 1 500 g avec une hémoglobine initiale \leq 14 g/dL.

Les critères d'exclusion comportaient les immunisations fœto-maternelles, les anémies hémolytiques d'autre origine, les cardiopathies cyanogènes, les affections à sanction chirurgicale précoce, les syndromes polymalformatifs, les jumeaux transfuseurs.

La r-Hu EPO Recormon® (Boehringer Mannheim) était débutée durant les 15 premiers jours de vie à la dose de 250 U/kg 3 fois par semaine par voie sous-cutanée ou intraveineuse lorsque l'enfant était porteur d'un cathéter veineux, pour une durée maximale de 6 semaines, soit 18 doses au total.

La supplémentation martiale quotidienne était systématique, par voie orale entérale avec du fumarate ferreux ou de l'hydroxyde ferrique dès le 10^e jour de vie, à la dose

initiale de 5 mg/kg/j. Cette dose était doublée à partir du 15^e jour de traitement si la ferritine était basse ($<$ 90 ng/mL). La supplémentation en folates était effectuée par du folinate de calcium (Dakota Pharm) à raison d'1/2 ampoule 2 fois par semaine, dès le 15^e jour de vie. La supplémentation en vitamine E était de 2 mg/kg/j lorsque les enfants recevaient encore une alimentation parentérale (Soluvit® ; Frésenius Kabi France) et de 5 mg/j lorsque les enfants recevaient une alimentation entérale exclusive (Uvéstérol ADEC® ; Crinex). Les apports protéiques se situaient entre 2 et 3,5 g/kg/j.

Une transfusion de concentrés globulaires était effectuée devant les critères suivants : détresse respiratoire ou hypotension artérielle avec une Hb $<$ 10 g/dL et/ou un hématoctrite (Ht) $<$ 30 % ; oxygénéodépendance et/ou apnées-bradycardies avec une Hb $<$ 9 g/dL et/ou un Ht $<$ 27 % ; ou en l'absence de symptomatologie, devant une Hb $<$ 7,5 g/dL et/ou un Ht $<$ 23 %. Le volume transfusé était de 20 mL/kg par transfusion. En cas de transfusions multiples, les culots globulaires pouvaient provenir de donneurs différents ; la politique de donneur unique n'étant alors pas encore développée dans l'unité. Ces pratiques transfusionnelles n'ont pas été modifiées au cours des deux périodes d'observation.

Pour chaque enfant, le volume sanguin total prélevé en cours d'hospitalisation par microméthode, a été évalué en fin d'hospitalisation en comptabilisant les volumes sanguins nécessaires prélevés pour chaque examen biologique réalisé.

Les besoins transfusionnels de cette cohorte prospective ont été comparés à ceux de témoins issus d'une cohorte historique non traitée par r-Hu EPO, nés l'année précédente et appariés selon un PN, un AG et une hémoglobine initiale identiques à \pm 100 g, \pm 1 SA, et \pm 1 g/dL respectivement.

Afin de mieux cibler les indications du traitement par r-Hu EPO, nous avons évalué le rôle respectif de l'AG, du PN sur les besoins transfusionnels. Pour cela, nous avons comparé les besoins transfusionnels (une transfusion, deux transfusions, ou plus) en fonction de catégories de poids de naissance ($<$ 1 100 g et \geq 1 100 g ; $<$ 1 200 g et \geq 1 200 g ; $<$ 1 250 g et \geq 1 250 g) et en fonction de l'AG ($<$ ou \geq 32 SA).

Pour évaluer le coût de ce traitement, nous avons comparé les deux stratégies, c'est-à-dire le coût de 18 doses de r-Hu EPO et des transfusions nécessaires malgré ce traitement, versus le coût des transfusions seules dans le groupe témoin. L'efficacité de chaque stratégie dépend du nombre moyen de transfusions nécessaires chez les enfants traités ou non par r-Hu EPO, ainsi que de la proportion d'enfants transfusés au moins une fois dans chaque groupe respectivement. Le coût matériel du traitement complet par r-Hu EPO (produit et matériel d'injection) a été évalué à 114,73 euros et celui d'une transfusion à

203,60 euros. Pour évaluer le rapport coût-efficacité de chaque alternative, nous avons utilisé l'arbre décisionnel de Rondier [5]. Les nœuds de décision indiquent les choix à la disposition du clinicien et les nœuds de chance correspondent à des événements aléatoires (figure 1). Le coût final attendu de chaque alternative est calculé en multipliant le coût du traitement par la probabilité de survenue des événements liés à chaque stratégie.

Analyse statistique

Les tests pour séries appariées comportaient : le test de Student lorsque le critère était quantitatif et le test de Mac Nemar lorsque le critère était catégoriel.

Les tests pour séries indépendantes au sein de chacun des 2 groupes comportaient : le test de Student non apparié, le test de Behrens Fisher, une analyse de variance ou le test non paramétrique de Kruskal et Wallis.

Résultats

Caractéristiques générales

Du 1^{er} mars 1998 au 30 juin 1999, 79 prématurés d'âge gestationnel moyen 30 SA (27-34 SA) et de PN moyen 1 220 g (710-1 500 g) ont été inclus dans l'étude et traités par érythropoïétine recombinante humaine (groupe EPO+). Ce traitement a été débuté en moyenne à 10 jours de vie (de J2 à J28). La première dose de r-Hu EPO a été administrée avant le 8^e jour de vie chez 43 % des enfants traités (n = 34). Chaque enfant a reçu en moyenne 17 injections.

Aucun effet indésirable général ou local notable n'a été observé au cours de l'étude. Un seul cas de thrombocytose (800 000 plaquettes/mm³) a été noté après quatre doses de r-Hu EPO. Le traitement par r-Hu EPO a toutefois été poursuivi et le taux de plaquettes s'est normalisé après l'arrêt du traitement. Parmi ces 79 nouveau-nés, trois sont décédés après la fin du traitement (deux enfants avec

leucomalacie périventriculaire, un enfant porteur d'une maladie de Werdnig Hoffmann).

La comparaison de cette population à celle de témoins appariés ne retrouve pas de différence significative pour la plupart des paramètres étudiés, que ce soit les caractéristiques initiales ou les pathologies intercurrentes (tableau 1). On observe toutefois une différence à la limite de la significativité concernant la durée d'oxygénodépendance, plus élevée dans le groupe témoin (tableau 1).

Besoins transfusionnels

L'analyse des besoins transfusionnels révèle une différence très significative en faveur du groupe EPO+, que ce soit pour la moyenne du nombre total de transfusions par enfant (0,8 versus 1,9 ; p < 0,0001), ou pour la moyenne du volume total transfusé (17,3 mL/kg versus 45,4 mL/kg ; p < 0,0001) (tableau 2).

On observe que 43/79 (54,4 %) des enfants traités par r-Hu EPO n'ont reçu aucune transfusion, alors que seulement 21/79 (26,6 %) des témoins ont évité la transfusion (p < 0,0001).

Si on étudie les transfusions précoces (avant 30 jours de vie), on constate que le nombre moyen de transfusions par enfant est de 0,45 dans le groupe traité par r-Hu EPO, les témoins ayant reçu en moyenne deux fois plus de transfusions pendant la même période (moyenne de 0,84 transfusion par enfant ; p < 0,001).

Facteurs prédictifs de transfusion

Le traitement par r-Hu EPO permet une réduction du nombre de transfusions et une augmentation du pourcentage d'enfants non transfusés. La réduction des besoins transfusionnels obtenue grâce au traitement par r-Hu EPO n'est pas significative au-delà d'un PN de 1 200 g (tableau 3).

Tous les témoins d'AG ≤ 28 SA (n = 9) ont été transfusés plusieurs fois, alors que parmi les enfants d'AG ≤ 28 SA traités par r-HuEPO (n = 9), deux ont évité toute transfusion et quatre ont reçu une à deux transfusions. Parmi les enfants polytransfusés, le nombre de transfusions par enfant est moindre dans le groupe EPO + que chez les témoins : 3/9 versus 8/9.

Par contre, le bénéfice d'un traitement préventif par r-Hu EPO sur la réduction des besoins transfusionnels n'est pas retrouvé au-delà d'un AG de 32 SA. En effet, environ deux tiers des témoins de cette tranche d'âge (66,6 %) ne sont pas transfusés. Le traitement par r-Hu EPO élève ce pourcentage à 75 %, mais la différence n'est pas significative, contrairement aux moins de 32 SA (19 % de témoins non transfusés contre 49 % d'EPO+) (tableau 3).

Étude coût-efficacité

Le nombre moyen de transfusions nécessaires chez les enfants traités par r-Hu EPO est de 0,8 transfusion par enfant contre 1,9 dans le groupe non traité. La proportion d'enfants transfusés au moins une fois est de 45,6 % dans le groupe traité contre 73,4 % en l'absence de traitement. Ainsi, en utilisant l'arbre décisionnel de Rondier [5] (figure 1), on peut évaluer le coût total du traitement préventif de l'anémie par r-Hu EPO (Ct EPO+) à :

$$Ct\ EPO+ = (0,544 \times 114,73) + 0,456[114,73 + (0,8 \times 203,6)] = 189\ \text{€}$$

Ce calcul surestime le coût réel puisqu'il se base sur un traitement complet de 18 doses de r-Hu EPO, alors que

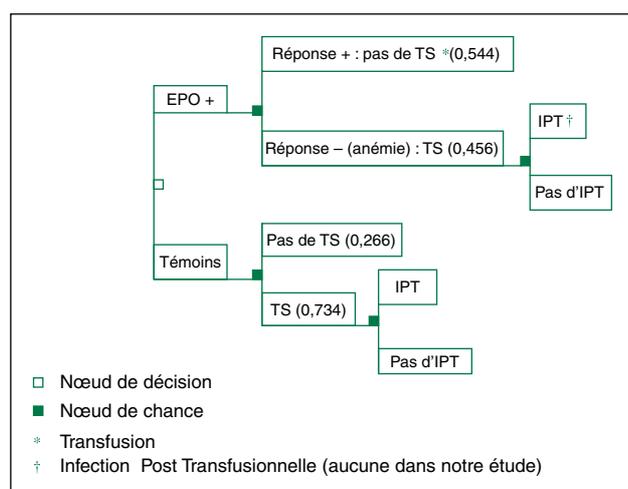


Figure 1. Probabilité de nécessité ou non de transfusion en fonction des 2 stratégies évaluées : traitement préventif par r-Hu EPO ou absence de traitement (d'après Rondier *et al.* [5]).

pour certains enfants ce traitement a été interrompu lors du retour à domicile.

Le coût total des transfusions chez les enfants non traités par r-Hu EPO (Ct témoins) est :

$$\text{Ct témoins} = 0,734(1,9 \times 203,6) + 0,266 \times 0 = 284 \text{ €}$$

Discussion

Nous avons pu mettre en évidence dans cette étude que le traitement préventif par r-Hu EPO sur une population ciblée de prématurés (AG < 32 SA et/ou PN < 1 200 g) entraînait une réduction significative des besoins transfusionnels, que ce soit sur le nombre d'enfants transfusés, le nombre de transfusions par enfant ou le volume total transfusé par enfant, avec un rapport coût-bénéfice favorable. De plus, nous avons pu mettre en évidence dans le groupe traité une réduction significative des transfusions précoces, réalisées avant 30 jours de vie, alors que certains auteurs considèrent que ce type d'anémie précoce est inaccessible au traitement par r-Hu EPO [6]. Ces

résultats pourraient être expliqués par certaines différences méthodologiques entre ces études. En effet, dans l'étude de Trentésaux [6], les volumes sanguins prélevés sont plus élevés que dans la notre (34,7 *versus* 20,3 mL ; 27,6 *versus* 16,4 mL/kg) en raison de l'absence de microméthode. D'autre part, la supplémentation martiale est plus tardive et les posologies moins élevées que dans notre étude. Ainsi une carence martiale a pu limiter l'érythropoïèse et le bénéfice du traitement par r-Hu EPO. Enfin, l'absence de politique rigoureuse d'indications transfusionnelles dans cette étude a également pu contribuer à ces résultats.

Toutefois, si la stimulation de l'érythropoïèse par la r-Hu EPO est un phénomène admis par tous, l'efficacité de ce traitement sur la réduction des besoins transfusionnels reste un sujet de controverse. Même chez les prématurés de très petit poids de naissance (< 1 000 g), la réduction des besoins transfusionnels liée à la r-Hu EPO n'est pas toujours significative [6, 7-12]. On a aussi reproché à certaines études [1-3, 13-15] une politique transfusion-

Tableau 1. Caractéristiques du groupe traité par r-Hu EPO et du groupe témoin apparié sur le poids de naissance, l'âge gestationnel et l'hémoglobine à la naissance.

	Groupe traité par r-Hu EPO n = 79	Groupe non traité n = 79	p	
Poids de naissance (en g) ; med ^a (iqr ^b)	1 240 (1 090-1 360)	1 250 (1 050-1 400)	ns ^d	
Âge gestationnel (en SA) ; med (iqr)	30 (29-31)	31 (30-31)	< 0,001	
Retard de croissance intra-utérin (RCIU) (%)	17,7	20,2	ns	
Causes de prématurité	RCIU (%)	8,8	ns	
	Prééclampsie (%)	11,3	26,2	ns
	Souffrance fœtale aiguë (%)	23,8	18,8	ns
	Chorioamniotite (%)	23,8	11,3	ns
Sexe masculin (n)	42	34	ns	
Hémoglobine à J0 (en g/dL) ; med (iqr)	15,62 (10,2-20,4)	15,62 (11,4-19,4)	ns	
Vol. sanguin prélevé en mL ; med (iqr)	20,3 (14,5-29,1)	17,2 (11,8-31)	ns	
Vol. sanguin prélevé en mL/kg ; med (iqr)	16,46 (11,84-23,78)	13,77 (9,07-24,37)	ns	
Durée moyenne VA ^c en jours ; med (iqr)	1 (0-3)	0,5 (0-3)	ns	
Durée moyenne O ₂ en jours ; med (iqr)	1 (0-5)	2 (0-25)	< 0,05	
Nombre de septicémie/enfant ; med (iqr)	0 (0-1)	0 (0-1)	ns	
Infections	26	34	ns	
Entérocolites	10	16	ns	
Hémorragies	0	2	ns	
Persistance du canal artériel	15	18	ns	
Âge à la sortie en jours ; med (iqr)	46 (38-54,5)	45 (33-58,5)	ns	

^a médiane ; ^b interquartile ; ^c ventilation assistée ; ^d non significatif.

Tableau 2. Besoins transfusionnels du groupe traité par r-Hu EPO et du groupe témoin apparié sur le poids de naissance, l'âge gestationnel et l'hémoglobine à la naissance.

	Groupe traité par r-Hu EPO n = 79	Groupe non traité n = 79	p
Nombre de transfusions par enfant	Médiane (25°-75°)	1 (0-3)	< 0,0001
	Moyenne	0,8	< 0,0001
Volume total transfusé en mL	Médiane (25°-75°)	32,5 (0-80)	< 0,0001
	Moyenne	49,9	< 0,0001
Volume sanguin transfusé en mL/kg	Médiane (25°-75°)	27,38 (0-62,5)	< 0,0001
	Moyenne	17,3	< 0,0001

Tableau 3. Besoins transfusionnels en fonction de la catégorie de poids de naissance et d'âge gestationnel chez les enfants traités par r-Hu EPO et chez les témoins.

		Nombre de transfusion par enfant						p
		0		1		2 et +		
		Traités par r-Hu EPO n (%)	Non traités n (%)	Traités par r-Hu EPO n (%)	Non traités n (%)	Traités par r-Hu EPO n (%)	Non traités n (%)	
Poids de naissance	< 1 100 g n = 18	7 (38,9)	1 (5,5)	7 (38,9)	4 (22,2)	4 (22,2)	13 (72,2)	< 0,05
	≥ 1 100 g n = 52	30 (57,7)	20 (38,4)	16 (30,7)	14 (26,9)	6 (11,5)	18 (34,6)	< 0,01
	< 1 200 g n = 30	16 (53,3)	2 (6,6)	7 (23,3)	7 (23,3)	7 (23,3)	21 (70)	< 0,001
	≥ 1 200 g n = 44	26 (59,1)	19 (43,2)	13 (29,5)	12 (27,3)	5 (11,3)	13 (29,5)	0,055
	< 1 250 g n = 36	18 (50)	4 (11,1)	9 (25)	8 (22,2)	9 (24,3)	24 (66,6)	< 0,001
	≥ 1 250 g n = 37	24 (64,8)	17 (45,9)	11 (29,7)	10 (27)	2 (5,4)	10 (27,7)	ns ^a
Âge gestationnel	< 32 SA ^b n = 57	28 (49,1)	11 (19,3)	17 (29,8)	11 (19,3)	12 (21)	35 (61,4)	< 0,001
	≥ 32 SA n = 12	9 (75)	8 (66,6)	2 (16,6)	4 (33,3)	4 (22,2)	0	ns

^a non significatif ; ^b semaines d'aménorrhée.

nelle trop « libérale » et l'inclusion de prématurés stables, surestimant ainsi les bénéfices de l'érythropoïétine chez des enfants qui n'auraient pas eu besoin d'être transfusés. En effet, plusieurs études, dont deux multicentriques [9-11, 16, 17], n'ont pas mis en évidence de réduction significative des besoins transfusionnels chez les enfants traités par r-Hu EPO lorsque des règles transfusionnelles strictes étaient appliquées.

Il s'agit d'une étude comportant 158 patients au total, alors que la plupart des essais publiés comptent 40 à 80 sujets. Seules les études multicentriques européennes [1, 18] et américaine [2] ont évalué plus de 100 enfants (244, 184 et 157 respectivement). Dans ces 3 dernières études, malgré des volumes sanguins prélevés élevés (> 40 mL), les auteurs ont tous mis en évidence une réduction des besoins transfusionnels dans les groupes traités par r-Hu EPO (43,9 % versus 28,2 % non transfusés [1] ; 1,1 versus 1,6 transfusion par enfant [2]).

Nous n'avons pas observé d'effet indésirable majeur imputable au traitement par r-Hu EPO. Nous n'avons relevé qu'un seul cas de thrombocytose, sans conséquence clinique et spontanément résolutif. Ceci avait déjà été rapporté mais de façon inconstante dans d'autres études [18, 19]. Notre étude confirme donc la tolérance et l'innocuité du traitement par r-Hu EPO pendant la période d'étude. Toutefois, le devenir à long terme des enfants traités reste à évaluer.

Notre étude est non randomisée et sans analyse en double aveugle ; cependant, les pratiques transfusionnelles n'ont pas été modifiées au cours des 2 périodes d'observation. Une stratégie transfusionnelle très restrictive est maintenue dans l'unité depuis le début des années 1990 ; elle se rapproche des critères de transfusion appliqués dans l'étude de Franz *et al.* [16].

Nous avons évalué les facteurs de risque transfusionnel des patients traités par r-Hu EPO afin de déterminer les meilleurs candidats à ce traitement. Les besoins transfusionnels sont corrélés au degré de prématurité. Ceci a été rapporté dans d'autres essais : pour Maier *et al.* [18] l'efficacité de la r-Hu EPO diminue nettement pour un AG ≤ 28 SA ; il en est de même pour Burguet *et al.* [8]. Toutefois, on observe dans notre étude une nette réduction des besoins transfusionnels dans le groupe traité par r-Hu EPO au sein des prématurés d'AG ≤ 28 SA. Par contre, il semble qu'au-delà de 32 SA, le bénéfice du traitement par r-Hu EPO soit moins net (tableau 3).

Le risque de transfusion augmente avec le faible poids de naissance. Nous avons montré que le bénéfice transfusionnel dans le groupe EPO + s'estompe au-delà de 1 200 g. Une étude espagnole [20] a également trouvé de meilleurs résultats pour les PN entre 1 000 et 1 249 g. Parmi les prématurés de PN < 1 100 g, la r-Hu EPO réduit nettement le besoin transfusionnel. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Yeou *et al.* [21], Maier *et al.* [22] et Vamvakas *et al.* dans une méta-analyse [23] mais s'opposent à ceux de Trentésaux *et al.* [6] qui n'a pas trouvé de différence significative, que ce soit pour le nombre d'enfants transfusés ou le nombre de transfusions par enfant parmi les moins de 1 000 g. Dans notre étude, il semble que le traitement préventif par r-Hu EPO atténue le risque de transfusion même parmi les bébés de faible poids de naissance.

Le coût de ce traitement peut également être un facteur limitant [5, 24-26]. Mais les données de la littérature sont contradictoires : certains rapportent des coûts similaires quelle que soit la stratégie [1, 27] ; pour d'autres, le traitement préventif par r-Hu EPO est plus onéreux que les transfusions seules [5, 24-26], mais plusieurs études ont

également rapporté un coût moindre pour le traitement préventif par r-Hu EPO [21, 27-31]. Dans notre étude, la comparaison des coûts matériels des 2 stratégies (traitement par r-Hu EPO et transfusions versus transfusions seules) est en faveur de la r-Hu EPO avec une réduction du coût matériel d'environ 100 euros par enfant, ceci sans tenir compte du risque viral lié aux transfusions.

Conclusion

Au total, après confrontation de nos résultats à ceux des études précédentes, il semble que la prescription systématique de r-Hu EPO à tous les prématurés répondant aux critères de l'AMM (AG < 34 SA et PN < 1 500 g) n'est pas justifiée. Par contre, c'est une thérapeutique efficace, bien tolérée et économiquement intéressante pour la prévention de l'anémie de la prématurité, si on cible ses indications aux prématurés les plus à risque de transfusions, c'est-à-dire les prématurés de PN < 1 200 g et/ou d'AG < 32 SA. Les conséquences à long terme de ce traitement restent toutefois à évaluer.

Ce traitement par r-Hu EPO doit être un des éléments de la démarche globale visant à prévenir l'anémie de la prématurité et les transfusions sanguines qui en découlent. Cette stratégie de prévention est multifocale : développement de la transfusion placentaire, limitation du nombre de prélèvements sanguins et généralisation des microméthodes de prélèvement, développement des techniques non invasives de surveillance, mise en place et application rigoureuse de règles transfusionnelles conservatrices dont le suivi n'affecte pas le taux de survie et de complications [32], support nutritionnel adapté avec apports optimaux en fer, folates et protéines. ■

Références

1. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, et al. The effect of epoetin beta (r-Hu EPO) on the need for transfusion in VLBW infants. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1173-8.
2. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 1-8.
3. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity : results of a double-blind placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 918-23.
4. Roche Pharma. NéoRecormon® epoetin beta. Dossier scientifique. Produits Roche, Division Pharma. Neuilly : Roche, 1998 ; 154.
5. Rondier E, Bleyzac N, Guuy B, Constant H, Rochegude S, Putet G, et al. Étude coût-efficacité de l'érythropoïétine versus transfusion dans la prévention de l'anémie chez les enfants prématurés. *J Pharm Clin* 1999 ; 18 : 52-4.
6. Trentésaux AS, Egretéau L, Santerne B, Morville P. Érythropoïétine recombinante humaine chez le nouveau-né prématuré. Évaluation d'une année d'expérience. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 944-51.
7. Maier RF, Obladen M, Messinger D, Wardrop CA. Factors related to transfusion in very low birthweight infants treated with erythropoietin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 ; 74 : F182-F186.

8. Burguet A, Gérard F, Pauchard JY, Rouveyrol M, Fromentin C, Dalphin ML, et al. Vers de meilleures prescriptions de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie de la prématurité. In : Relier JP, ed. *Progrès en néonatalogie*. XXVIII^e journées. Paris : Karger, 1998 : 226-33.
9. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight : a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001 ; 108 : 934-42.
10. Atasay B, Gunlemez A, Akar N, Arsan S. Does early erythropoietin therapy decrease transfusions in anemia of prematurity ? *Indian J Pediatr* 2002 ; 69 : 389-91.
11. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Largaia M, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants : results of a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 1066-72.
12. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 ; 88 : F41-F45.
13. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighting 750 g or less : a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 661-5.
14. Carnielli V, Montini G, Da Riolo R, Dall'amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusion in preterm infants. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 98.
15. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 291.
16. Franz AR, Pohlandt F. Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines : is exogenous erythropoietin necessary ? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001 ; 84 : F96-F100.
17. Amin AA, Alzahrani DM. Efficacy of erythropoietin in premature infants. *Saudi Med J* 2002 ; 23 : 287-90.
18. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 866-70.
19. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity : a pilot study. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 779-86.
20. Carbonell Estrany X, Figueras Aloy J, Perez Fernandez JM, Fernandez Lopez A, Gonzalez Luis G, Salvia Roiges MD. Usefulness of erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity. Influence of birth weight. *An Esp Pediatr* 1999 ; 51 : 281-6.
21. Yeo CL, Choo S, Ho LY. Effect of recombinant human erythropoietin on transfusion needs in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2001 ; 37 : 352-8.
22. Maier RF, Obladen M, Müller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weight below 1000 g. *J Pediatr* 2002 ; 141 : 8-15.
23. Vamvakas EC, Strauss RG. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 2001 ; 41 : 406-15.
24. Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, Strauss RG, Mutnick AH. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusions in the treatment of anemia of prematurity. *Transfusion* 1995 ; 35 : 936-43.
25. Schefels J, Merz U, Hornchen H. Prevention of neonatal anemia with recombinant human erythropoietin : a cost-benefit analysis. *Z Geburstschilfe Neonatal* 1999 ; 203 (Suppl. 2) : 1-5.

26. Shireman TI, Hilsenrath PE, Strauss RG, Widness JA, Mutnick AH. R-Hu EPO versus transfusion in the treatment of anemia of prematurity : a cost-benefit analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 ; 148 : 582-8.
27. Meyer MP, Haworth C, Mc Neill L. Is the use of recombinant erythropoietin in anaemia of prematurity cost-effective ? *S Afr Med J* 1996 ; 86 : 251-3.
28. Picaud JC, Rivet C, Claris O, Putet G, Erro-Alvez T, Basson E. Utilisation prophylactique de l'érythropoïétine humaine recombinante chez les enfants prématurés. In : Relier JP, ed. *Progrès en néonatalogie*. XXVIII^e journées. Paris : Karger, 1998 : 263-75.
29. Dollberg S, Mimouni SB. Financial impact of the introduction of erythropoietin in the treatment of anemia of premature infants in Israel. *Isr Med Assoc J* 1999 ; 1 : 86-9.
30. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life : a randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 421.
31. Wandstrat TL, Kaplan B. Use of erythropoietin in premature neonates : controversies and the future. *Ann Pharmacother* 1995 ; 29 : 166-73.
32. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusion in infants with birth weight less than 1000 g. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 220-4.