

UNIVERSITE DE NANTES

UFR MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

**CORRELATION ENTRE LA BILIRUBINE
TRANSCUTANEE ET LA BILIRUBINE SANGUINE
CHEZ DES NOUVEAU-NES DE PIGMENTION
DIFFERENTE**

Etude prospective réalisée au CHU de Nantes
entre le 01/08/2013 et le 30/09/2013

DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME

Mémoire présenté et soutenu par **Mlle Léa BOURGET**
née le 9 novembre 1990

Directeur de mémoire : **Dr Cécile BOSCHER**

Promotion 2010 - 2014

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire :

Merci au Docteur Cécile Boscher qui a accepté d'encadrer ce mémoire, pour le temps consacré à ce travail et pour vos conseils avisés.

Merci à Mme Catherine Ferrand, sage-femme enseignante et co-directrice de ce mémoire, pour votre écoute, vos recommandations et vos corrections.

Merci à Mr Bernard Branger, pour votre aide et votre disponibilité.

Merci aux sages-femmes et puéricultrices de suites de couches, pour avoir accepté de collaborer à cette étude.

Merci à mes proches, pour m'avoir soutenu durant ces années d'études.

« Le premier âge de la vie est crucial en terme de santé publique, non seulement en raison de son impact en terme d'espérance de vie et d'années potentielles de vies perdues, mais aussi pour sa signification en terme de qualité de vie, d'acquisition d'habitudes de vie et de comportements de santé qui peuvent être essentiels pour l'avenir de la santé de la population »

(Haut Comité de Santé Publique – 1994 – Page 61)

LISTE DES ACRONYMES

AAP : American Academy of Pediatrics

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

BTc : Bilirubine Transcutanée

BST : Bilirubine Sanguine Totale

BiliCheck : Bilirubinomètre commercialisé par PDG System

CNRHP : Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

G6PD : Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase

HAS : Haute Autorité de Santé

HLPC : High-Performance Liquid Chromatography

JM103 (Konica-Minolta Air-Shields): Bilirubinomètre commercialisé par Dräger Medical

NACB : The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

PMI : Protection Maternelle Infantile

PRADO : Programme d'Accompagnement au Retour à Domicile

RSN : Réseau Sécurité Naissance

SA : Semaines d'Aménorrhée

SSN : Société Suisse de Néonatalogie

SCP : Société Canadienne de Pédiatrie

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	3
II. CADRE CONCEPTUEL	5
II.1 CONTEXTE DE L'ICTERE NEONATAL EN FRANCE	5
II.1.1 <i>Résurgence de l'ictère nucléaire</i>	5
II.1.2 <i>Enjeux des sorties précoces</i>	5
II.2 DEPISTAGE DE L'ICTERE NEONATAL.....	7
II.2.1 <i>Clinique</i>	7
II.2.2 <i>Paraclinique</i>	7
II.3 DIAGNOSTIC DE L'HYPERBILIRUBINEMIE	10
II.3.1 <i>Dosage sanguin de la bilirubine totale</i>	10
II.3.2 <i>Nomogrammes</i>	11
II.3.3 <i>Traitement</i>	11
II.3.4 <i>Recommandations</i>	12
II.4 L'ICTERE NEONATAL CHEZ LES NOUVEAU-NES DE PIGMENTATION FONCEE.....	14
II.4.1 <i>Concentrations de bilirubine</i>	14
II.4.2 <i>Déficit en G6PD</i>	14
III. ETUDE DE CORRELATION	16
III.1 OBJECTIFS	16
III.2 MATERIELS ET METHODES	16
III.2.1 <i>Méthode de référence</i>	16
III.2.2 <i>Critères d'inclusion et d'exclusion des sites et des individus</i>	16
III.2.3 <i>Schéma d'étude</i>	17
III.2.4 <i>Modalité de recueil, de contrôle et de saisie des données</i>	17
III.2.5 <i>Règles éthiques et réglementation</i>	18
III.2.6 <i>Méthode statistique</i>	18
III.3 RESULTATS	20
III.3.1 <i>Caractéristique de la population étudiée</i>	20
III.3.2 <i>Distribution des mesures de bilirubine transcutanée et sanguine</i>	23
III.4 REPONSE A LA QUESTION PRINCIPALE.....	24
III.4.1 <i>Etude de la corrélation</i>	24
III.4.2 <i>Graphiques des écarts par le test de Bland et Altman</i>	26
III.4.3 <i>Exploration de la variabilité du bilirubinomètre JM103</i>	30
III.5 REPONSES AUX QUESTIONS SECONDAIRES.....	31

IV. DISCUSSION	34
IV.1 FIABILITE DE LA BILIRUBINOMETRIE TRANSCUTANEE DANS LE DEPISTAGE DE L'ICTERE NEONATAL.....	34
IV.1.1 <i>Comparaison BTc – HLPC / BST – HLPC.....</i>	34
IV.1.2 <i>Corrélation entre la BTc et les mesures de BST sur automates.....</i>	35
IV.1.3 <i>Influence de différents facteurs sur la corrélation BTc / BST.....</i>	36
IV.2 IMPACT DE LA PIGMENTATION DU NOUVEAU-NE SUR LA CORRELATION ENTRE LA BILIRUBINE TRANSCUTANEE ET SANGUINE.....	40
IV.2.1 <i>Données de la littérature.....</i>	40
IV.2.2 <i>Comparaison avec les résultats de notre étude.....</i>	42
IV.3 PERSPECTIVE D'ADAPTATION DE L'UTILISATION DE LA BILIRUBINOMETRIE TRANSCUTANEE DANS LE DEPISTAGE DE L'ICTERE NEONATAL EN MATERNITE CHEZ LES NOUVEAU-NES DE PIGMENTATION FONCEE	44
IV.3.1 <i>Evaluation sur site réalisée en 2006 au CHU de Nantes.....</i>	44
IV.3.2 <i>Vers une redéfinition des seuils dans le service de suites de couches du CHU de Nantes ?.....</i>	45
IV.4 FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	47
IV.4.1 <i>Limites.....</i>	47
IV.4.2 <i>Forces.....</i>	47
V. CONCLUSION	48
VI. BIBLIOGRAPHIE	50
VII. ANNEXES	54

I. INTRODUCTION

Intéressant plus d'un nouveau-né sur deux, la survenue d'un ictère néonatal appartient au quotidien des sages-femmes et des professionnels de santé intervenant en maternité. ⁽¹⁾ En effet, un nouveau né à terme à 60% de risque de développer un ictère dans la première semaine de vie. ⁽²⁾⁽³⁾

Pour la plupart des nouveau-nés, cet ictère est dit « physiologique » c'est à dire débutant après 24 heures de vie, comportant un pic d'hyperbilirubinémie non conjuguée se situant en général entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie et se résolvant spontanément avant le dixième jour, sans nécessité de recours à un traitement par photothérapie. Il s'agit d'un ictère isolé, « cliniquement nu », diagnostiqué par élimination. ⁽⁴⁾

L'évolution de l'ictère néonatal est bénigne dans la plupart des cas, mais il existe un risque de lésions neurologiques en cas d'hyperbilirubinémie non conjuguée et non liée à l'albumine du fait de la neurotoxicité de celle-ci. Ces séquelles peuvent engager le pronostic moteur, sensoriel, mais aussi cognitif de l'enfant. ⁽⁵⁾

La sage-femme, quotidiennement au plus près de la mère et de son nouveau-né, est un des acteurs fondamentaux de la prévention et du dépistage de l'ictère néonatal.

Pendant la grossesse, elle joue un rôle essentiel dans la surveillance de l'iso-immunisation rhésus. En maternité, elle concourt au dépistage et au diagnostic de l'ictère néonatal, ainsi qu'à l'instauration d'une alimentation suffisante pour le nouveau-né, facteur essentiel dans la dynamique de prévention du risque d'ictère néonatal. ⁽⁶⁾ Après le retour à domicile, elle s'assure du bon déroulement du post-partum et de la mise en place d'un suivi adapté au couple mère-enfant. En cas de suspicion clinique d'ictère, elle adresse le nouveau-né vers un centre de soins adapté.

Dans plusieurs pays du monde occidental, on assiste actuellement à une augmentation de l'incidence de l'hyperbilirubinémie sévère, ^{(7) (8)} tandis que parallèlement les durées d'hospitalisation se raccourcissent. ⁽⁹⁾

Au Danemark, une étude réalisée en 2008 met en évidence une augmentation de l'incidence de l'extrême hyperbilirubinémie avec un taux de 45 nouveau-nés sur 100 000 naissances vivantes ayant un taux de bilirubine totale $\geq 450\mu\text{mol/l}$.⁽⁷⁾ Aux Etats-Unis, Maisels admet un large éventail du taux d'incidence de l'ictère nucléaire dans le monde occidental allant de 1/40 000 à 1/150 000 naissances vivantes.⁽¹⁰⁾

En France, l'académie nationale de médecine adresse en 2010 un message d'alarme à tous les professionnels de santé indiquant que la France n'est pas épargnée par la résurgence de l'ictère nucléaire.⁽¹¹⁾ Alors que cette pathologie est caractérisée d'évitable, disposant de moyens de prévention et de traitements efficaces, ayant en partie disparue des maternités depuis 40-50 ans, il semble que la grande fréquence de l'ictère associée à son évolution le plus souvent favorable, concourt à une tendance de relâchement de la vigilance en maternité.⁽¹²⁾

Parmi les cas d'hyperbilirubinémies sévères et d'ictères nucléaires, on remarque, comparativement à la population générale,¹ une surreprésentation des nouveau-nés de pigmentation foncée. Dans le registre national des cas d'ictères nucléaires répertoriés aux Etats-Unis de 1992 à 2004, on retrouve 125 cas d'ictères nucléaires dont 32 d'entre eux étant de pigmentation foncée (25,6%).⁽¹³⁾ De même, dans l'étude de surveillance des hyperbilirubinémies sévères effectuée au Royaume-Uni et en Irlande, on retrouve une forte représentation des nouveau-nés de pigmentation foncée représentant 6 des 14 cas d'encéphalopathie par hyperbilirubinémie (43%).⁽⁸⁾

Dans le cadre de notre travail de recherche, nous avons choisi de réaliser une étude prospective au CHU de Nantes ayant pour objectif de comparer les résultats de bilirubine obtenus avec le bilirubinomètre transcutané avec ceux obtenus par dosage sanguin, afin d'établir la force de corrélation entre ces deux paramètres, et d'explorer l'influence de la pigmentation du nouveau-né sur cette corrélation.

Dans une première partie, le cadre conceptuel relatif à l'ictère néonatal sera développé. Nous exposerons la méthodologie ainsi que les résultats de notre étude dans une seconde partie. Enfin, nous discuterons nos résultats, les forces et limites de notre étude et proposerons des suggestions afin d'améliorer le dépistage de l'ictère néonatal chez les nouveau-nés de pigmentation foncée.

¹ D'après l'enquête de recensement des Etats-Unis « Census 2000 » : la population « Black or African American » représente 12,3 % de la population totale.
Disponible sur : <http://www.census.gov/population/www/cen2000/briefs/phc-t9/tables/tab01.pdf>

II. CADRE CONCEPTUEL

II.1 Contexte de l'ictère néonatal en France

II.1.1 Résurgence de l'ictère nucléaire

En France, l'Académie Nationale de Médecine attribue au centre national de référence en hématologie périnatale la mission de recueillir les données concernant l'ictère néonatal, d'analyser les failles dans le dépistage, le diagnostic et le traitement de celui-ci. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de registre national des ictères sévères en France.

Sur l'année 2010, le CNRHP rapporte une recrudescence d'ictère sévère chez les nouveau-nés en Ile-de-France : ⁽¹⁴⁾

- Huit hyperbilirubinémies sévères survenues avant 72h de vie et pendant le séjour en maternité.
- Neuf indications d'exsanguino-transfusion ont été posées dont sept réalisées.
- Cinq nouveau-nés ont présenté des signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aigüe.
- 1/1 000 nouveau-nés présente une bilirubinémie supérieure à 430 $\mu\text{moles/l}$.
- 1/10 000 nouveau-nés présente une bilirubinémie supérieure à 500 $\mu\text{moles/l}$.

En 2011-2012, le CNRHP a identifié 5 cas d'ictères nucléaires dans la région Ile de France. ⁽¹⁵⁾ Chez deux d'entre eux, le dépistage avait été altéré par la coloration foncée de la peau et l'étiologie retrouvée était une hyperbilirubinémie par incompatibilité ABO. Pour deux autres enfants, l'ictère était dû à un déficit en G6PD, et l'un d'entre eux était sorti de la maternité à la 20^{ème} heure de vie (en raison de l'absence de prise en charge financière), sans suivi organisé. Chez le dernier enfant, le diagnostic et le traitement de l'ictère par photothérapie avaient été réalisés à temps mais les conditions du traitement s'étaient avérées inadaptées. Tous ces enfants ont nécessité une prise en charge par exsanguino-transfusion dans les heures suivant l'hospitalisation.

II.1.2 Enjeux des sorties précoces

L'ictère représente le motif le plus fréquent de réhospitalisation observée dans les premiers jours de vie. ⁽⁹⁾ En effet, le processus physiologique de l'ictère néonatal n'est dans la

majorité des cas pas achevé à 3 jours de vie de l'enfant. Il est donc nécessaire qu'un protocole concernant les sorties précoces et le risque d'hyperbilirubinémie ultérieure soit élaboré dans chaque maternité.

Afin d'autoriser une sortie précoce, l'ANAES, ⁽¹⁶⁾ regroupée avec d'autres commissions au sein de l'HAS en janvier 2005, recommande la réalisation d'une mesure de bilirubine transcutanée à H24 ainsi qu'une seconde avant la sortie, et l'identification de méthodes prédictives du risque d'hyperbilirubinémie, permettant de placer chaque enfant dans un niveau de risque adapté. Les méthodes prédictives définies par l'ANAES repose sur l'analyse des facteurs de risques d'hyperbilirubinémie mais ne sont pas explicitées concrètement dans le rapport. En mai 2012, l'HAS ⁽¹⁷⁾ publie une note de cadrage au sujet des sorties précoces et indique que le rapport de l'ANAES n'était pas assez précis sur la façon d'évaluer le risque d'hyperbilirubinémie ultérieure et que l'instauration d'une grille d'évaluation du risque est nécessaire. Un groupe de travail a été créé à cet effet et la publication de leurs recommandations doit avoir lieu prochainement. Aux Etats-Unis, un groupe d'expert ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ a développé un algorithme concernant l'organisation du suivi des nouveau-nés après la sortie, en fonction des valeurs de bilirubine mesurées avant la sortie, l'âge gestationnel et certains autres facteurs de risques. (cf. Annexe 1)

En outre, l'HAS ⁽¹⁷⁾ souligne que le rôle des réseaux est essentiel et que de nombreuses améliorations doivent être mises en place sur le terrain, tant en terme d'organisation que d'information, afin qu'un suivi optimal, ciblé et adapté à chaque couple mère-enfant puisse être organisé après la sortie de maternité. Dans ce but, plusieurs structures de suivi post-natal d'Ile de France souhaitent que la notion d'ictère, le taux de bilirubine sérique ou transcutanée avant la sortie, ainsi que la notion de traitement quand cela a été nécessaire, soient mentionnés sur les carnets de santé afin d'optimiser la prise en charge post-natale des nouveau-nés. ⁽¹⁵⁾ L'Académie Nationale de Médecine recommande que les services de suivi post-nataux soient équipés d'appareil de dépistage transcutané de la bilirubine afin de réduire le risque d'erreur clinique par estimation visuelle de l'ictère. ⁽¹²⁾ Cependant, le coût élevé de ces appareils représente un frein non négligeable à cette acquisition. ⁽²⁰⁾

A noter que le Comité de Recommandations de Bonnes Pratiques ⁽²¹⁾ préconise le remplacement de la terminologie « sortie précoce » par la précision de l'âge post-natal de l'enfant en heures au moment de la sortie, par exemple « sortie avant 72 heures en cas d'accouchement par voie basse » ou « sortie avant 96 heures » en cas de césarienne.

Ces rapports mettent en exergue deux problématiques majeures :

- D'une part, la difficulté de dépistage de l'ictère néonatal, notamment chez les nouveau-nés de pigmentation foncée.
- D'autre part, la nécessité d'assurer une continuité dans la surveillance de l'ictère néonatal, dans une époque où les durées d'hospitalisation se raccourcissent.

II.2 Dépistage de l'ictère néonatal

II.2.1 Clinique

L'ictère néonatal se manifeste par une coloration jaune voir jaune-orangée, cutanéomuqueuses et des sclérotiques. ⁽²²⁾ Il s'agit de la traduction clinique d'une concentration de bilirubine totale \geq à 50 $\mu\text{mol/L}$. ^{(4) (23)} L'observation clinique de l'enfant doit se faire à la lumière naturelle et il est préférable que l'enfant soit totalement déshabillé. La progression de l'ictère se fait dans le sens céphalo-caudal, l'atteinte des extrémités témoigne de son intensité. ⁽²²⁾

Dans ses dernières recommandations datant de 2004, l'American Academy of Pediatrics (AAP) insiste sur le fait que l'estimation visuelle du degré de l'ictère n'est pas suffisamment sensible car son intensité et sa sévérité sont parfois sous-estimées par l'examen, ce qui peut conduire le clinicien à des erreurs, en particulier chez les nouveau-nés de pigmentation foncée. ^{(3) (24) (25)} Chez ces nouveau-nés, l'étude des conjonctives, du palais ainsi que de la plante des pieds est alors très informative. ^{(1) (26)}

II.2.2 Paraclinique

- Méthodes non invasives : Le bilirubinomètre transcutané

Principe de fonctionnement

Apparu dans les années 1980, le bilirubinomètre transcutané est un outil de dépistage de l'ictère néonatal. Les mesures doivent être effectuées sur une zone cutanée sans cheveux, libre de toutes taches, naevus, angiome ou autres anomalies cutanées. ⁽²⁷⁾ Les sites de mesures les plus utilisés sont le front et le sternum. La NACB ⁽²⁸⁾ préconise ces deux sites de mesures sans distinction, indiquant que la variation de mesure entre ceux-ci n'aurait pas d'incidence

sur la prise en charge. Le RSN des Pays de la Loire recommande d'effectuer deux mesures, l'une sur le front et l'autre sur le sternum, la mesure la plus élevée étant retenue. ⁽²⁶⁾

Actuellement, trois bilirubinomètres transcutanés sont disponibles sur le marché français :

- Konica-Minolta Air-Shields **JM103**, commercialisé par Dräger Medical.
- **BiliCheck**, commercialisé par PDG System.
- **Bilimed**, commercialisé par Medick.

Seuls les deux premiers modèles sont reconnus par la Food and Drug Administration des Etats Unis. ⁽²⁹⁾ Ces deux appareils fonctionnent selon un principe commun : la **spectrophotométrie par réflectance**. L'appareil dirige une lumière blanche sur la peau du nouveau-né, celle-ci étant composée de longueurs d'ondes différentes, celles qui ne sont pas absorbées par la peau et les tissus sous-cutanés sont réfléchies et recaptées par l'appareil. ⁽²⁹⁾

Le Bilicheck utilise comme lumière incidente le spectre complet de la lumière blanche (380 à 750 nm), alors que le JM103 utilise deux longueurs d'ondes correspondantes à celle du bleu (450nm) et du vert (550 nm) émise à l'aide d'une lampe à xénon. ⁽²⁹⁾ ⁽²⁷⁾ Le fonctionnement de ces deux appareils est similaire: plus le nouveau-né a un teint ictérique (jaune), plus la composante bleue de la lumière incidente sera absorbée par la peau, de sorte que la lumière réfléchie sera appauvrie en composante bleue. L'analyse de la différence entre les densités optiques de la lumière incidente et réfléchie permet une mesure de l'intensité de l'ictère.

Outre la bilirubine, les principaux composants ayant une incidence sur la réflectance spectrale sont la maturité du derme, la mélanine et l'hémoglobine. Plusieurs améliorations techniques ont permis de diminuer la variabilité des bilirubinomètres transcutanés, ⁽³⁰⁾ d'où l'évolution du bilirubinomètre JM102 en JM103, qui d'après le constructeur permet de s'affranchir de la variabilité induite par la pigmentation de la peau. ⁽²⁷⁾

Intérêts des bilirubinomètres transcutanés

Le principal intérêt des bilirubinomètres transcutanés est sa rapidité d'utilisation et son caractère non invasif. ⁽³¹⁾ Le bilirubinomètre BiliCheck s'avère moins rapide d'utilisation que le JM103 car il nécessite le remplacement de consommable jetable pour chaque série de mesure. ⁽³¹⁾ Plusieurs études suggèrent également une réduction des prélèvements sanguins ainsi qu'une réduction des coûts. ⁽³²⁾ ⁽³³⁾ D'après Mishra et al., on constate une diminution des

prélèvements sanguins de 34% dans le groupe « bilirubinomètre transcutané » par rapport au groupe « estimation visuelle ». ⁽³²⁾

Limites des bilirubinomètres transcutanés

Les valeurs données par les bilirubinomètres transcutanés offrent une bonne corrélation avec le taux de bilirubine sérique pour des populations homogènes, ^{(34) (35)} mais à l'échelle individuelle cette corrélation peut être influencée par différents facteurs dont la pigmentation de la peau. ^{(31) (36)}

L'utilisation des bilirubinomètres transcutanés est **exclue pendant et dans les 12 heures suivant un traitement par photothérapie** car les rayonnements émis rompent l'équilibre entre les compartiments sanguins et sous-cutanés, ⁽³⁷⁾ ce qui constitue la principale limite à son utilisation. ⁽³⁾ De plus, nous insistons sur le fait que cet outil de dépistage comporte un **risque majeur de méconnaissance d'un ictère pathologique à bilirubine conjuguée**, lequel constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. ⁽³⁸⁾ Il est donc nécessaire de prélever une bilirubine sanguine totale (BST) et une bilirubine conjuguée devant tout ictère nécessitant un traitement, et de rechercher les signes cliniques de cholestase notamment la décoloration progressive des selles du nouveau-né. La mesure de bilirubine transcutanée (BTc) permet de déterminer le mode et la fréquence de la surveillance qui doit être mise en place, et l'éventuel recours à un prélèvement sanguin, seul apte à poser le diagnostic d'ictère néonatal.

- Méthodes invasives : le dosage de bilirubine sérique

Le dosage de bilirubine sérique constitue à la fois un moyen de dépistage et de diagnostic de l'ictère néonatal. Qu'il soit capillaire ou veineux, il n'y a pas de consensus quant au choix du type de prélèvement, ⁽²⁴⁾ même si la douleur du nouveau-né semble plus élevée avec le prélèvement capillaire. ⁽²⁶⁾ Dans les deux cas, en prévention du risque de photoconversion, les prélèvements doivent être acheminés rapidement et à l'abri de la lumière. ⁽²⁶⁾

Comme nous l'avons vu précédemment, il est nécessaire que figure dans chaque service des seuils de BTc au delà desquels une surveillance intensifiée doit être mise en place ou une mesure de bilirubine sérique effectuée. A l'heure actuelle, il n'existe pas en France de consensus quant à l'utilisation des bilirubinomètres transcutanés. Au CHU de Nantes, les seuils utilisés sont ceux livrés avec la notice de l'appareil. ⁽²⁷⁾ Ces seuils sont définis en

fonction de l'âge post-natal du nouveau-né et ont été réévalués au fil du temps par l'équipe médicale (impression de trop nombreux bilans inutiles réalisés), sans recours pour cela à une étude spécifique. Ces seuils sont exposés dans le tableau 1.

Tableau 1: Seuils de bilirubine transcutanée ($\mu\text{mol/L}$) au delà desquels un dosage de bilirubine sanguine est recommandé, en fonction de l'âge post-natal de l'enfant en heures.

BTC	Age post-natal
> 50	H0 → H12
> 100	H12 → H24
> 130	H24 → H48
> 160	H48 → H72
> 220	Au delà de H72

II.3 Diagnostic de l'hyperbilirubinémie

II.3.1 Dosage sanguin de la bilirubine totale

Pour poser le diagnostic d'hyperbilirubinémie et avoir recours à d'éventuelles mesures thérapeutiques, il est nécessaire de réaliser un dosage de bilirubine.^{(2) (3)} C'est « l'examen clé » dans le domaine de l'ictère néonatal.⁽³⁹⁾

Plusieurs fractions de la bilirubine sont accessibles au dosage en laboratoire et permettent d'orienter le diagnostic étiologique:

- la bilirubine non conjuguée, dite libre
- la bilirubine conjuguée
- la bilirubine sanguine totale (BST)

Un dosage de bilirubine s'interprète en prenant en compte le taux de bilirubine totale et en reportant ce résultat sur une courbe en fonction de l'âge post-natal de l'enfant en heures. Il est indispensable d'analyser chaque résultat en fonction de l'âge de l'enfant afin de prendre en compte son adaptation au métabolisme de la bilirubine. Avec le temps, les capacités de glucurono-conjugaison du nouveau-né sont augmentées et le catabolisme des globules rouges diminue. Selon les pays, le taux de bilirubine s'exprime en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/dl , l'équivalence étant d' 1mg/dL pour $17,1\mu\text{mol/l}$.

II.3.2 Nomogrammes

En classant en centiles les valeurs de BST obtenues dans une population de nouveau-nés à terme et en bonne santé, on aboutit à une représentation de l'évolution de l'ictère dans cette population : cette représentation est appelée nomogramme. Le nomogramme le plus utilisé est celui de Buthani, (Annexe 2) membre du « Subcommittee on Hyperbilirubinemia ».

Selon Buthani, les nouveau-nés présentant des valeurs de bilirubine totale avant la sortie supérieures au 75^{ème} percentile sur le nomogramme peuvent être considérés comme étant à risque élevé d'hyperbilirubinémie ultérieure excessive. ⁽⁴¹⁾

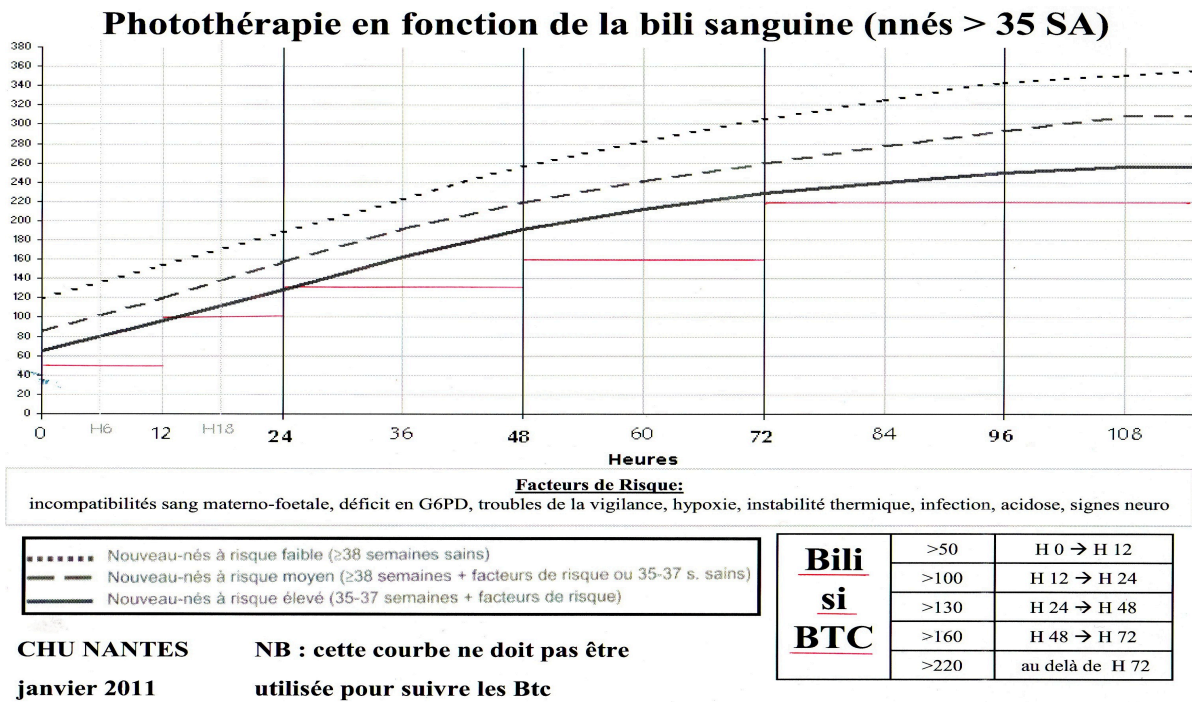
De même, Keren ⁽⁴²⁾ et Maisels ⁽⁴³⁾ ont pu mettre en évidence une relation forte entre le taux de BST et/ou BTc mesuré avant la sortie et le risque d'hyperbilirubinémie ultérieure. Dans l'étude de Keren et al., 39% des nouveau-nés ayant une BTc avant la sortie supérieure au 95^{ème} percentile ont développé ensuite un taux de bilirubine s'élevant à plus d'1mg/dl au dessus du seuil de photothérapie défini par l'AAP, comparativement à 0,4% des nouveau-nés dont la BTc avant la sortie était inférieure au 75^{ème} percentile.

La combinaison du taux de bilirubine transcutanée ou sérique totale mesuré avant la sortie avec certains facteurs de risques cliniques semble améliorer la prédiction d'hyperbilirubinémie ultérieure. ⁽⁴²⁾ Les facteurs de risques les plus prédictifs semblent être l'allaitement maternel exclusif et l'âge gestationnel. ⁽⁴³⁾

II.3.3 Traitement

Si la confrontation du taux de bilirubine sérique totale avec l'âge post-natal de l'enfant en heures se situe au delà de la courbe de référence (Figure 1), un traitement par photothérapie est alors indiqué. Chaque nouveau-né est préalablement situé dans un niveau de risque faible, moyen ou élevé d'hyperbilirubinémie en fonction de l'analyse des facteurs de risque spécifique à chaque couple mère-enfant. ⁽²⁵⁾ Les courbes de référence utilisées au CHU de Nantes sont celles proposées par l'AAP en 2004 concernant les nouveau-nés ≥ 35 SA, ⁽²⁴⁾ validées ensuite par le RSN des Pays de la Loire, ⁽²⁶⁾ puis remises en forme par l'équipe médicale du CHU de Nantes pour une meilleure lisibilité.

Figure 1 : Courbe de suivi de la bilirubine sanguine totale utilisée au CHU de Nantes.



II.3.4 Recommandations

Plusieurs sociétés savantes recommandent une évaluation clinique de l'ictère toutes les 8 à 12h pendant le séjour en maternité, ^{(3) (24)} ainsi qu'une mesure de bilirubine (BTc et/ou BST) systématique pour tous les nouveau-nés avant la sortie. ^{(24) (25)} Plusieurs auteurs préconisent l'utilisation d'un nomogramme, permettant de placer chaque nouveau-né dans un niveau de risque d'hyperbilirubinémie ultérieure et d'organiser si nécessaire un suivi précoce, ciblé et approprié. ^{(3) (18) (24) (25) (44)}

De plus, l'AAP recommande que le terme d'« encéphalopathie bilirubinémique aiguë » soit réservé pour décrire les manifestations aiguës de la toxicité de la bilirubine observées dans les premiers jours à quelques semaines de vie après la naissance, et que le terme « ictère nucléaire » soit réservé à la séquelle clinique chronique et permanente de la toxicité de la bilirubine. ⁽²⁴⁾ D'après une étude américaine basée sur une synthèse de plusieurs cas pendant une période de plus de 30 ans, l'ictère nucléaire, bien que rare, est associé à au moins 10% de mortalité et au moins 70% de morbidité à long terme. ⁽⁴⁵⁾

A ce jour en France, des recommandations au sujet de la prise en charge de l'ictère néonatal en maternité sont en cours de finalisation par la Société Française de Néonatalogie.

Concernant les différents facteurs liés au risque d'ictère néonatal chez les nouveau-nés de 35 SA et plus, l'AAP les classe comme suit : ⁽²⁴⁾

Facteurs de risques majeurs :

- BST/BTc avant le départ dans une zone à risque élevé sur le nomogramme
- Ictère visible dans les 24h de vie
- Incompatibilité fœto-maternelle ABO/Rhésus avec coombs positif ou autres pathologies hémolytiques (G6PD...), test au monoxyde de carbone élevé
- Age gestationnel compris entre 35 et 36 SA
- Antécédents d'ictère grave dans la fratrie : frère et/ou sœur ayant reçu de la photothérapie
- Présence de bosse sérosanguine et/ou de céphalématome
- Allaitement exclusif, notamment si mise en route difficile ou perte de poids excessive
- Origine d'Asie de l'est

Facteurs de risques mineurs :

- BST/BTc avant la sortie dans une zone à risque intermédiaire
- Age gestationnel compris entre 37 et 38 SA
- Ictère visible avant la sortie
- Frère/Sœur ayant présenté un ictère
- Nouveau-né macrosomique ou de mère diabétique
- Âge de la mère ≥ 25 ans
- Nouveau-né de sexe masculin

Facteurs associés à une diminution du risque : en ordre décroissant d'importance

- BST/BTc avant le départ dans une zone à risque faible
- Age gestationnel ≥ 41 SA
- Alimentation artificielle exclusive
- Nouveau-né de pigmentation foncée
- Nouveau-né rentré à domicile après 72h de vie

Paradoxalement, l'AAP associe les nouveau-nés de pigmentation foncée à des difficultés accrues de dépistage clinique mais classe cette population dans les facteurs associés à une diminution du risque d'ictère néonatal.

II.4 L'ictère néonatal chez les nouveau-nés de pigmentation foncée

II.4.1 Concentrations de bilirubine

L'AAP⁽²⁴⁾ caractérise les nouveau-nés de pigmentation foncée comme étant associé à une diminution du risque d'ictère néonatal, tout en précisant que dans cette population le dépistage clinique est altéré par la difficulté de détecter visuellement l'ictère. En effet, la pigmentation foncée de la peau peut masquer le degré d'hyperbilirubinémie ainsi que sa progression.⁽⁴⁶⁾ Plusieurs études appuient cette déclaration en classant les nouveau-nés de pigmentation foncée comme globalement moins à risque de développer des concentrations de bilirubine > 20mg/dl par rapport aux nouveau-nés de pigmentation claire.^{(46) (47) (48)}

Parallèlement, pour des concentrations très élevées de bilirubine (>30mg/dl), les auteurs concluent à une majoration du risque chez les nouveau-nés de pigmentation foncée et soulignent la forte prévalence de nouveau-nés déficitaires en G6PD dans la cohorte étudiée (29%).⁽⁴⁷⁾

Malgré le risque globalement moindre d'ictère, les nouveau-nés de pigmentation foncée représentaient 26% des cas d'ictère nucléaire observés aux Etats-Unis entre 1992 et 2004.⁽¹³⁾ De même, dans une étude basée sur la population du Royaume-Unis et de l'Irlande⁽⁸⁾, les nouveau-nés de pigmentation foncée représentaient 6 des 14 cas déclarés d'encéphalopathie par hyperbilirubinémie (43%). Dans cette étude, il est mis en évidence que l'appartenance au groupe de nouveau-nés de pigmentation foncée et au groupe déficitaire en G6PD augmentait de façon indépendante le risque d'encéphalopathie chez les nourrissons atteints d'hyperbilirubinémie (Odds Ratio 19,0 et 28,2 respectivement).

II.4.2 Déficit en G6PD

Cette forte représentation peut en partie être due à la prévalence élevée du déficit en G6PD dans cette population.⁽⁴⁹⁾ Même si l'incidence et la sévérité de cette pathologie demeure mal connue faute d'étude sur le sujet, une étude de l'armée américaine portant sur 63302 sujets estime la prévalence de cette pathologie à 2,5% des hommes et 1,6% des femmes dans la population générale des Etats-Unis, et à 12,2% chez les afro-américains et 4,1% chez les afro-américaines.⁽⁵⁰⁾

L'AAP ⁽²⁴⁾ recommande de procéder au dosage de G6PD chez les nouveau-nés sous photothérapie dont l'origine ethnique suggère un déficit en G6PD (Afrique, Inde, Asie, Moyen-Orient, pourtour méditerranéen).

Au vue de ces différentes informations, nous pouvons constater la nécessité d'optimiser l'utilisation des appareils de bilirubinométrie transcutanée, ceux-ci occupant une place essentielle dans la dynamique de dépistage de l'ictère néonatal en maternité.

III. ETUDE DE CORRELATION

III.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'étudier la corrélation entre les mesures de bilirubine transcutanée et celle de bilirubine sérique et d'explorer l'effet de la pigmentation du nouveau-né sur cette corrélation.

III.2 Matériels et méthodes

III.2.1 Méthode de référence

Le test de référence pour évaluer la bilirubinémie est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Cette méthode étant coûteuse, nombreuses sont les maternités ayant choisies le recours à des automates afin de réaliser ces tests.

Afin de rester fidèle à la prise en charge quotidienne, nous avons utilisé au cours de l'étude la méthode utilisée en routine au laboratoire de Biochimie du CHU de Nantes pour la mesure de la bilirubine sérique. Il s'agit de la méthode Diazo (utilisation de l'ion diazonium) effectuée avec l'automate Cobas c 701/702 de Roche-Hitachi Diagnostics. En milieu acide, la rencontre de la bilirubine avec l'ion diazonium entraîne la formation d'azobilirubine de couleur rouge. L'intensité de la coloration de l'azobilirubine développée est proportionnelle à la concentration en bilirubine totale de l'échantillon et peut être mesurée par photométrie. ⁽⁵¹⁾

III.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des sites et des individus

Tous les nouveau-nés ayant séjournés dans le service de suite de couches du CHU de Nantes entre le 01/08/2013 et le 31/09/2013 et ayant bénéficiés d'un test de dépistage systématique à trois jours de vie et/ou une surveillance de bilirubine sérique sur avis médical ont été inclus dans l'étude. Les nouveau-nés étant ou ayant été sous photothérapie ont été exclus de l'étude.

III.2.3 Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude prospective. Lors du dépistage néonatal réalisé de façon systématique pour tous les nouveau-nés à trois jours de vie, les sages-femmes et puéricultrices du service prélevaient également un tube de bilirubine et l'envoyaient au laboratoire de biochimie du CHU de Nantes. Ce dépistage néonatal nécessite une ponction de sang, soit par prélèvement capillaire au talon, soit par prélèvement veineux.

Dans les 30mn suivant ou précédent ce prélèvement, elles évaluaient le taux de bilirubine du nouveau-né par mesure transcutanée avec le bilirubinomètre JM103, en effectuant une mesure au sternum ainsi qu'une mesure au front. Deux appareils étaient disponibles dans le service au moment de l'étude, nous avons différencié chaque appareil à l'aide d'une étiquette de couleur différente (rouge, noire). Le degré de pigmentation de la peau du nouveau-né était évalué par la personne réalisant le prélèvement.

Lors d'une mesure de bilirubine sérique dans le cadre d'une suspicion d'ictère, une estimation du taux de bilirubine par voie transcutanée ainsi qu'une évaluation de la pigmentation du nouveau-né étaient également réalisées, afin que les résultats puissent être exploités dans notre étude.

III.2.4 Modalité de recueil, de contrôle et de saisie des données

Un tableau de recueil de données fut mis à disposition dans chaque classeur pendant toute la durée de l'étude (Annexe 3). La personne effectuant le prélèvement reportait sur ce tableau une étiquette de la mère et du nouveau-né, le taux de bilirubine mesuré par voie transcutanée, l'appareil utilisé (étiquette rouge ou noire), la date et l'heure du prélèvement ainsi que le degré de pigmentation du nouveau-né. Une fiche explicative était également disponible à cet effet dans chaque classeur (Annexe 4). La nature du prélèvement, qu'il soit capillaire ou veineux, n'était pas différenciée.

Deux mesures de bilirubine transcutanée étaient effectuées pour chaque nouveau-né, la valeur la plus élevée était retenue, comme cela est effectué en routine dans le service de suites de couches du CHU de Nantes. Nous récupérions ensuite la valeur de la bilirubine sérique à l'aide du logiciel Clinicom disponible au CHU de Nantes. Les différents renseignements nécessaires à l'étude étaient récupérés de façon manuscrite pour chaque couple mère-enfant (Annexe 5), puis copiés dans le logiciel de saisie de données Epidata Entry.

III.2.5 Règles éthiques et réglementation

Le consentement éclairé d'au moins un des parents a été recueilli avant chaque prélèvement. Aucun nouveau-né n'a été prélevé spécifiquement pour l'étude. S'il n'y avait pas assez de sang pour remplir le tube de bilirubine suite à la réalisation du test de dépistage néonatal, les sages-femmes et puéricultrices avaient pour consigne de ne pas prélever le nouveau-né une seconde fois.

Pour l'évaluation de la pigmentation de la peau du nouveau-né, nous avons contacté le Dr Barbarot, exerçant dans le service de dermatologie du CHU de Nantes. Notre problématique était de pouvoir quantifier la pigmentation de la peau du nouveau-né tout en respectant l'éthique médicale et en évitant l'écueil racial. La réponse du Dr Barbarot fut de classer les différentes pigmentations en 6 types allant de 0: « albinos » à 6 : « peau noire ». En soumettant cette proposition à l'équipe de suites de couches du CHU de Nantes, une trop forte subjectivité semblait persister. Nous avons donc choisi de réunir chaque type deux par deux et de quantifier le degré de pigmentation des nouveau-nés en 3 types : peau claire peu pigmentée (peau «blanche»), peau intermédiaire légèrement pigmentée (peau «métisse», peau «mate»), peau foncée fortement pigmentée (peau «noire»).

Selon Le Professeur Orssonneau, responsable du laboratoire de Biochimie de l'Institut de Biologie du CHU de Nantes, le coût estimé d'une mesure de bilirubine sérique au laboratoire est largement inférieur à 1€. Le coût engendré par les mesures supplémentaires de bilirubine sérique nécessaire à cette étude n'était donc pas significatif selon lui.

III.2.6 Méthode statistique

Les valeurs quantitatives sont décrites avec les moyennes et l'écart type, le minimum et le maximum. Les comparaisons de moyennes sont effectuées à l'aide du test de Student, avec un degré de signification $p < 0,05$. Les dosages selon les deux méthodes sont comparés avec un coefficient de corrélation r de Pearson, un graphe en point avec une droite de régression linéaire. Cependant, comme il s'agit de la mesure de la même quantité (raisonnement tautologique), la méthode de Bland et Altman a été utilisée. ⁽⁵²⁾

Pour explorer les facteurs liés à la différence entre la BST et la BTc, une analyse univariée étudie chaque facteur lié à cette différence. Comme certains facteurs sont liés entre eux, (alimentation, perte de poids, origine ethnique, pigmentation) une analyse multivariée sous forme d'ANOVA a été réalisée en introduisant dans le modèle les variables significatives à $p < 0,10$ et en ajustant sur l'âge gestationnel.

Pour étudier les facteurs liés à la différence entre BTc et BST, une analyse par régression multiple a été réalisée avec la différence BST – BTc comme variable dépendante, et les facteurs explicatifs suivants : âge de l'enfant, poids de naissance, alimentation (...) pour déterminer les facteurs principaux et indépendants.

Le logiciel Epidata a été utilisé pour la saisie des données et l'analyse univariée. Le logiciel Medcalc a été utilisé pour les courbes de Bland et Altman. Le logiciel SPSS pour l'analyse ANOVA multivariée.

La réalisation des tests statistiques nécessaires à l'étude a été encadrée par Mr Branger, responsable du RSN Naître Ensemble des Pays de la Loire.

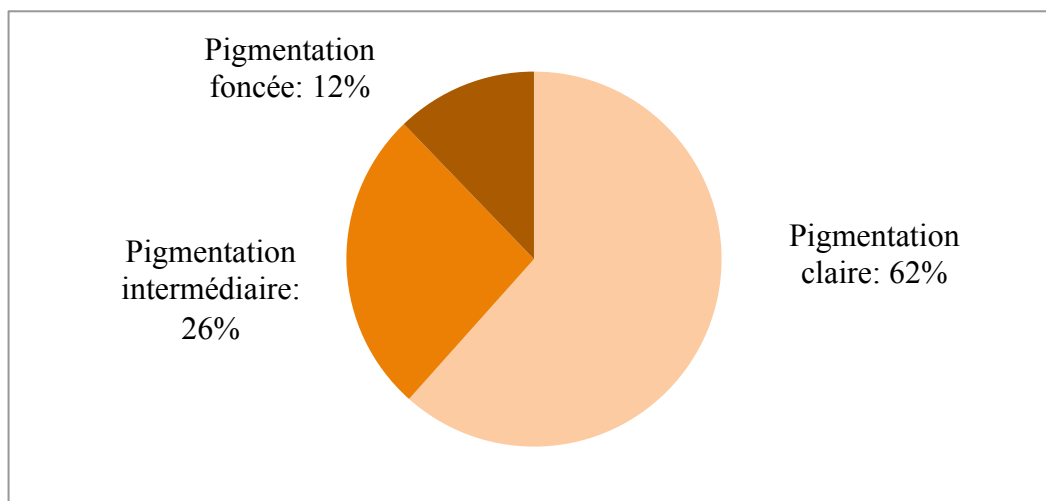
III.3 Résultats

III.3.1 Caractéristique de la population étudiée

- Description des nouveau-nés

Deux cent trente sept nouveau-nés ont participé à l'étude. Certains nouveau-nés ont bénéficié de plusieurs prélèvements pendant leur séjour. Au total, nous avons recueilli deux cent quatre vingt treize mesures.

Figure 2 : Répartition de la pigmentation de la peau des nouveau-nés.



Dans la population de nouveau-nés analysés, 54% étaient des garçons et 46% étaient des filles. Il y avait 226 singletons, 4 paires de jumeaux, et 3 étaient issus d'une grossesse triple. Une bosse sérosanguine était présente chez 14 nouveau-nés et on retrouvait un seul céphalématome. Sur les 221 pH artériels réalisés au cordon, 94,6% étaient \geq à 7,10, 12 étaient situés entre 7,00 et 7,10, et un seul en dessous de 7,00 (6,98). Un nouveau-né possédait un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie.

58,2% des nouveau-nés étaient allaités exclusivement au sein, 9,3% ont bénéficié d'un allaitement mixte et 32,5% d'un allaitement artificiel. Un seul nouveau-né avait perdu plus de 10% de son poids de naissance au moment du prélèvement.

La répartition des groupes sanguins et des rhésus était similaire à celle de la population générale. Le test de coombs était toujours réalisé lorsque la mère était de groupe O

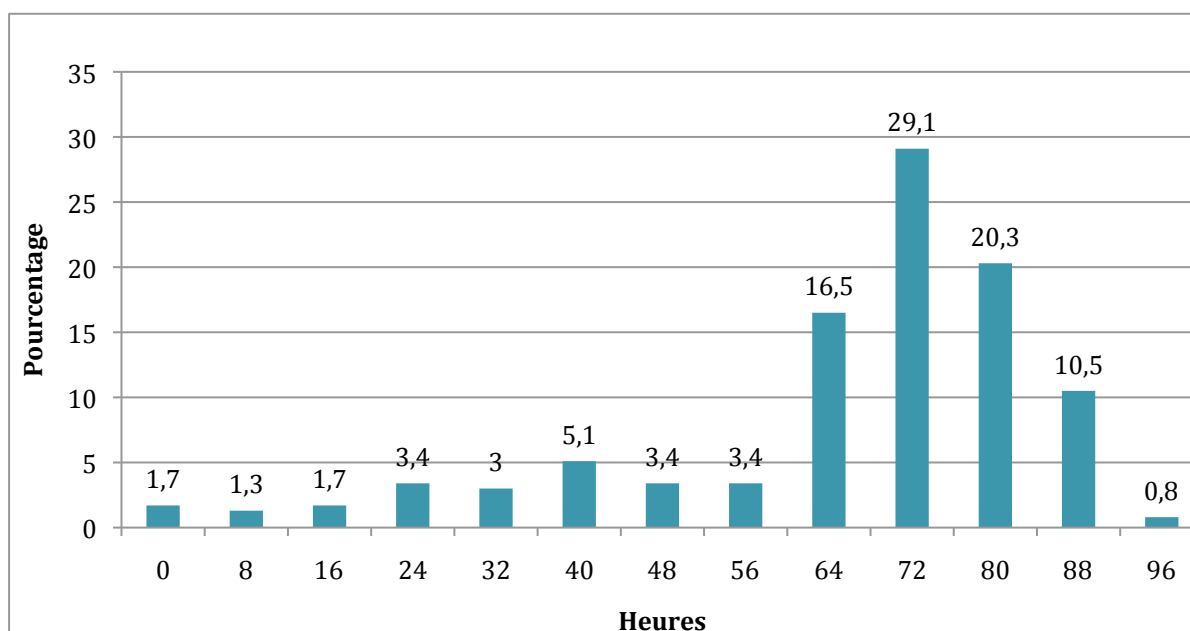
et/ou de rhésus négatif (et le rhésus du père inconnu ou positif). Aucun des nouveau-nés ayant bénéficié d'une numération formule sanguine n'avait d'anémie (hémoglobine < 13,5 g/dl) au moment du prélèvement.

Tableau 2 : Répartition de l'âge gestationnel, du poids de naissance et de l'âge post-natal dans la population de nouveau-né étudiés.

n=237	Moyenne ± écart type	[min ; max]
Age gestationnel (SA)	39,6 ± 1,2	[36,1 ; 42,0]
Poids de naissance (g)	3 267 ± 437	[2 135 ; 4 370]
Âge post-natal (heures)	69,6 ± 20,1	[4,1 ; 102,7]

63% des nouveau-nés ont été prélevés lors du dépistage systématique à trois jours de vie et 37% en raison d'une suspicion clinique d'ictère. Parmi les 184 nouveau-nés dont la BST a été prélevée avec le dépistage systématique, nous n'avons pas pu différencier les nouveau-nés prélevés spécifiquement pour l'étude des autres car pour les deux cas de figure la case « guthrie » était cochée dans le tableau de recueil (Annexe 3).

Figure 3 : Histogramme représentatif du délai entre la naissance et la réalisation de la première bilirubinémie (en heures). n=237, moyenne= 69,51 ± 20,05 [4,08 ; 102,72]



- Description des mères et du déroulement de la grossesse

L'âge moyen de la mère au moment de l'accouchement était de 29,85 ans. Le mode d'accouchement était par voie basse dans 69,2% des cas, par extraction instrumentale dans 14,2% et par césarienne dans 16,5% des cas.

La répartition des groupes sanguins et des rhésus était similaire à celle de la population générale. Toutes les femmes de rhésus négatif, dont le père de l'enfant était de rhésus inconnu ou positif, ont reçu une prévention de l'allo immunisation materno-fœtale par l'injection de 300 µg de rhopylac® entre 27 et 29 SA. Toutes les mères de rhésus négatif dont le nouveau-né était de rhésus positif ont bénéficié d'une injection de 200µg de rhopylac® dans les 72h du post-partum.

- Lieu de naissance des parents

Le lieu de naissance de la mère était connu pour tous les nouveau-nés, celui du père non renseigné pour trois des nouveau-nés inclus dans l'étude.

Tableau 3: Répartition de l'origine géographique des parents.

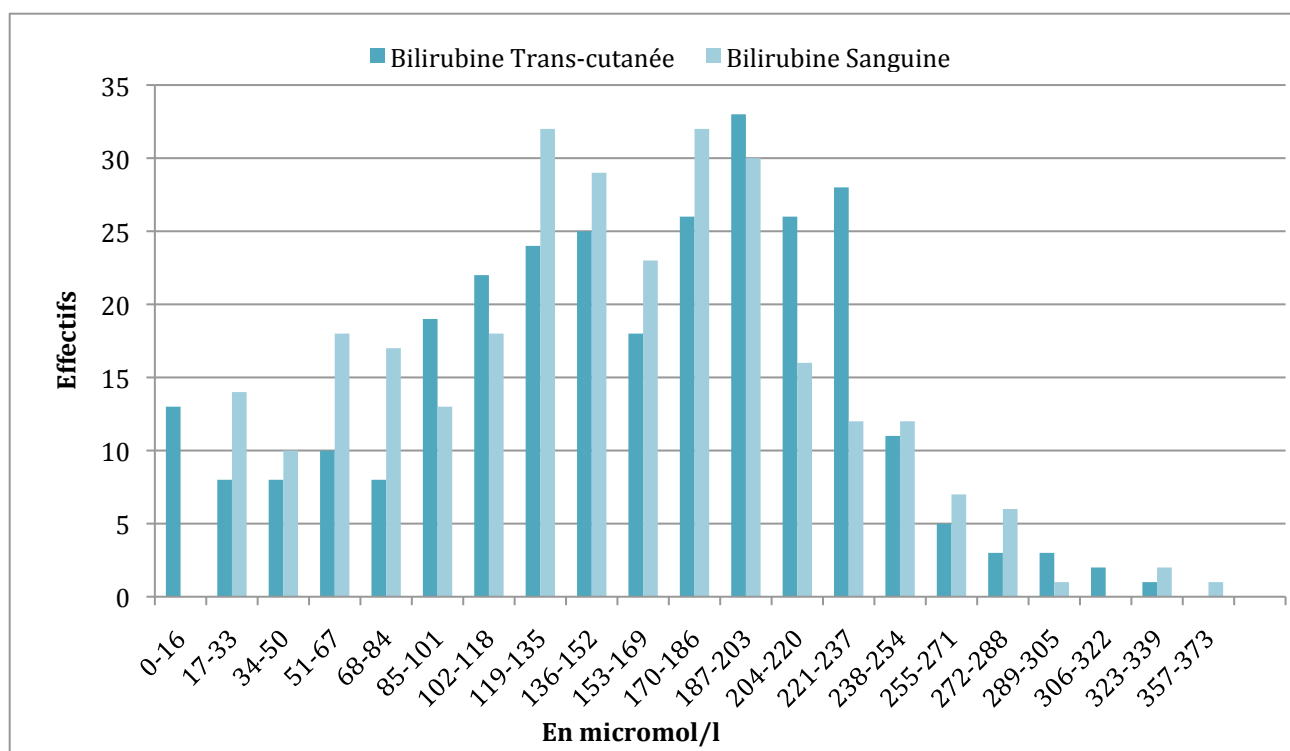
Lieu de Naissance	Mère (en %)	Père (en %)	Identique père et mère (en %)
Europe – Amérique du Nord	71,3	66,7	65,8
Afrique	12,7	14,1	12,4
Maghreb	9,7	12,4	9,4
Russie	2,5	3,0	2,6
Amérique du Sud	1,7	1,7	1,3
Moyen-Orient	1,3	1,3	1,3
Asie	0,8	0,9	0,9
Total	n = 237	n = 234	n = 219

III.3.2 Distribution des mesures de bilirubine transcutanée et sanguine

Pour la description de ces mesures, nous avons pris en compte individuellement chacune des mesures effectuées sur un même nouveau-né, ainsi nous passons de n=237 nouveau-nés à n=293 paires BTc-BST. Les mesures ont été effectuées dans 34% des cas avec le bilirubinomètre JM103 recouvert d'une étiquette rouge, et dans 66% des cas avec celui recouvert d'une étiquette noire.

La gamme de concentration de bilirubine transcutanée était de $154,60 \mu\text{mol/l} \pm 70,34$ [0 ; 330] et $149,21 \mu\text{mol/l} \pm 67,58$ [17 ; 363] pour la bilirubine sérique totale. Cette distribution est illustrée dans la figure 4.

Figure 4 : Distribution des niveaux de bilirubine dans la population étudiée.



Pour une meilleure visibilité, nous avons choisi de regrouper les taux de bilirubine en plusieurs niveaux correspondant à 1mg/dL, unité retrouvée dans la littérature internationale ($1\text{mg/dL} = 17,1 \mu\text{mol/L}$ de bilirubine).

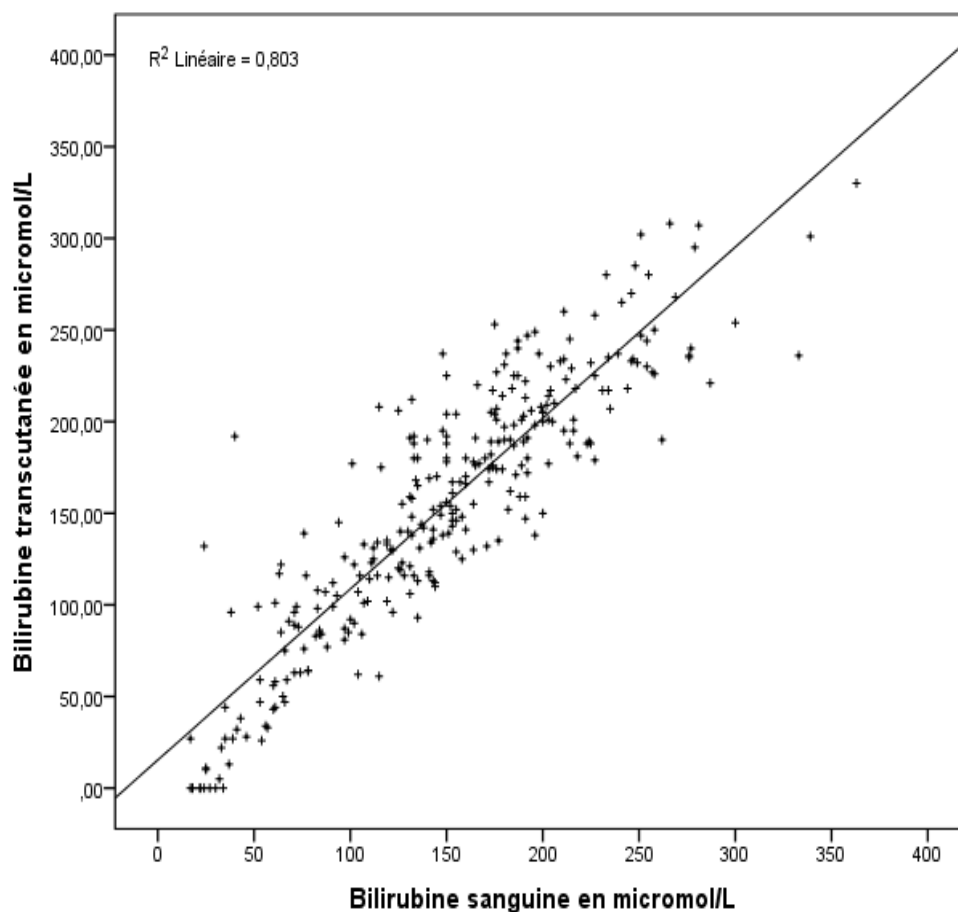
5,5 % des nouveau-nés (n=16) avaient des taux de BST $\geq 256,5 \mu\text{mol/l}$ et 1,4 % des nouveau-nés (n = 4) des taux de BST $\geq 300 \mu\text{mol/l}$. Aucun nouveau-né n'a subi d'exsanguino-transfusion pendant la durée de l'étude.

III.4 Réponse à la question principale

Comme pour le paragraphe ci-dessus, nous avons pris en compte les 293 paires BTc-BST pour effectuer les tests statistiques. On obtient alors une représentation différente de la pigmentation de la peau des nouveau-nés avec 56,3 % des mesures effectuées chez des nouveau-nés de pigmentation claire, 28,3% chez ceux de pigmentation intermédiaire, et 15,4% chez ceux de pigmentation foncée.

III.4.1 Etude de la corrélation

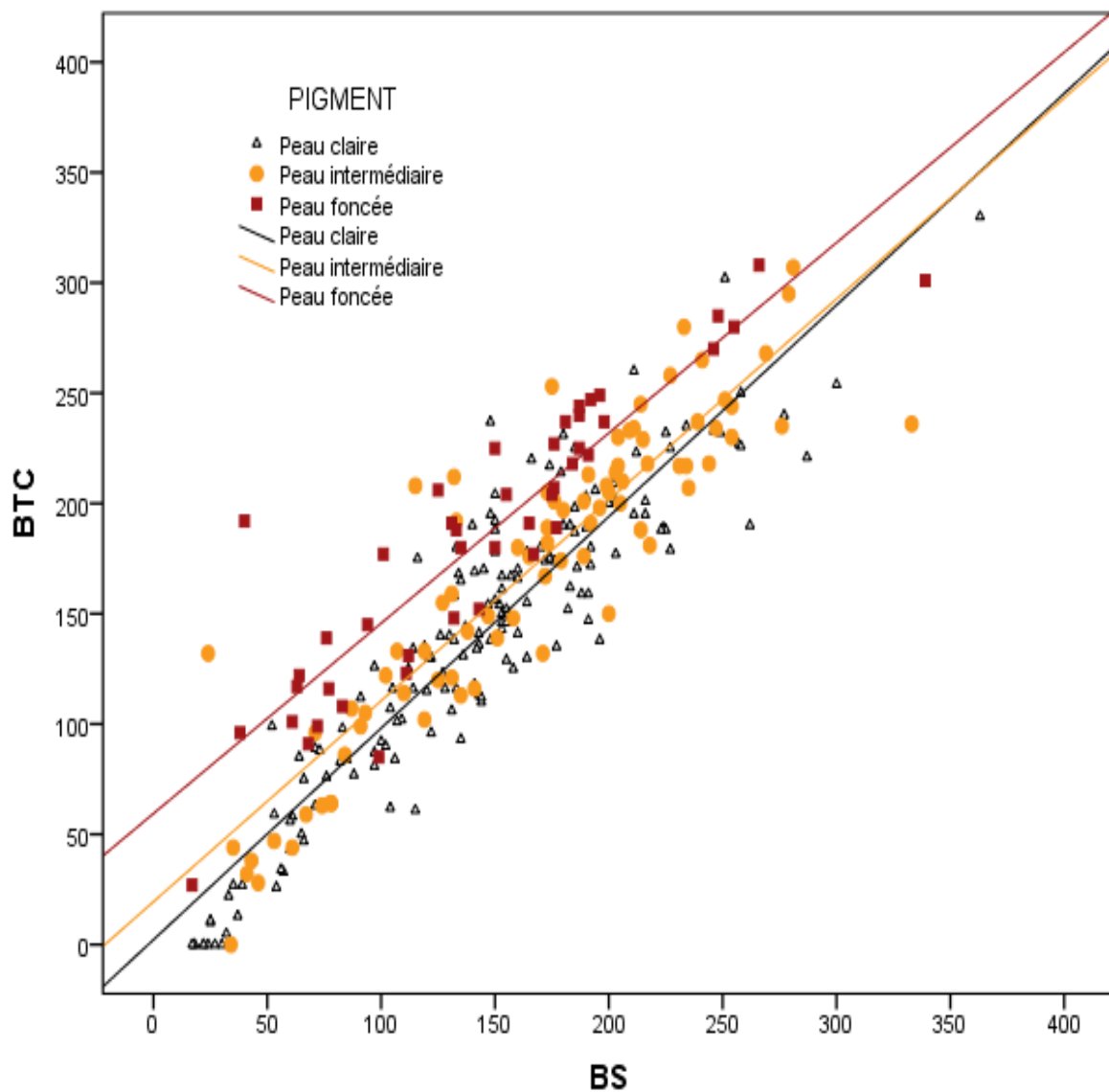
Figure 5 : Régression linéaire de Pearson dans la population étudiée. (n=293)



On constate une **forte corrélation** entre les mesures de BST et de BTc dans la population générale avec un coefficient de corrélation de Pearson $r = 0,90$.

L'équation de la droite de régression est : $BTc = 0,86 * BST + 59,49$.

Figure 6 : Régression linéaire en fonction de la pigmentation de la population étudiée. (n=293)



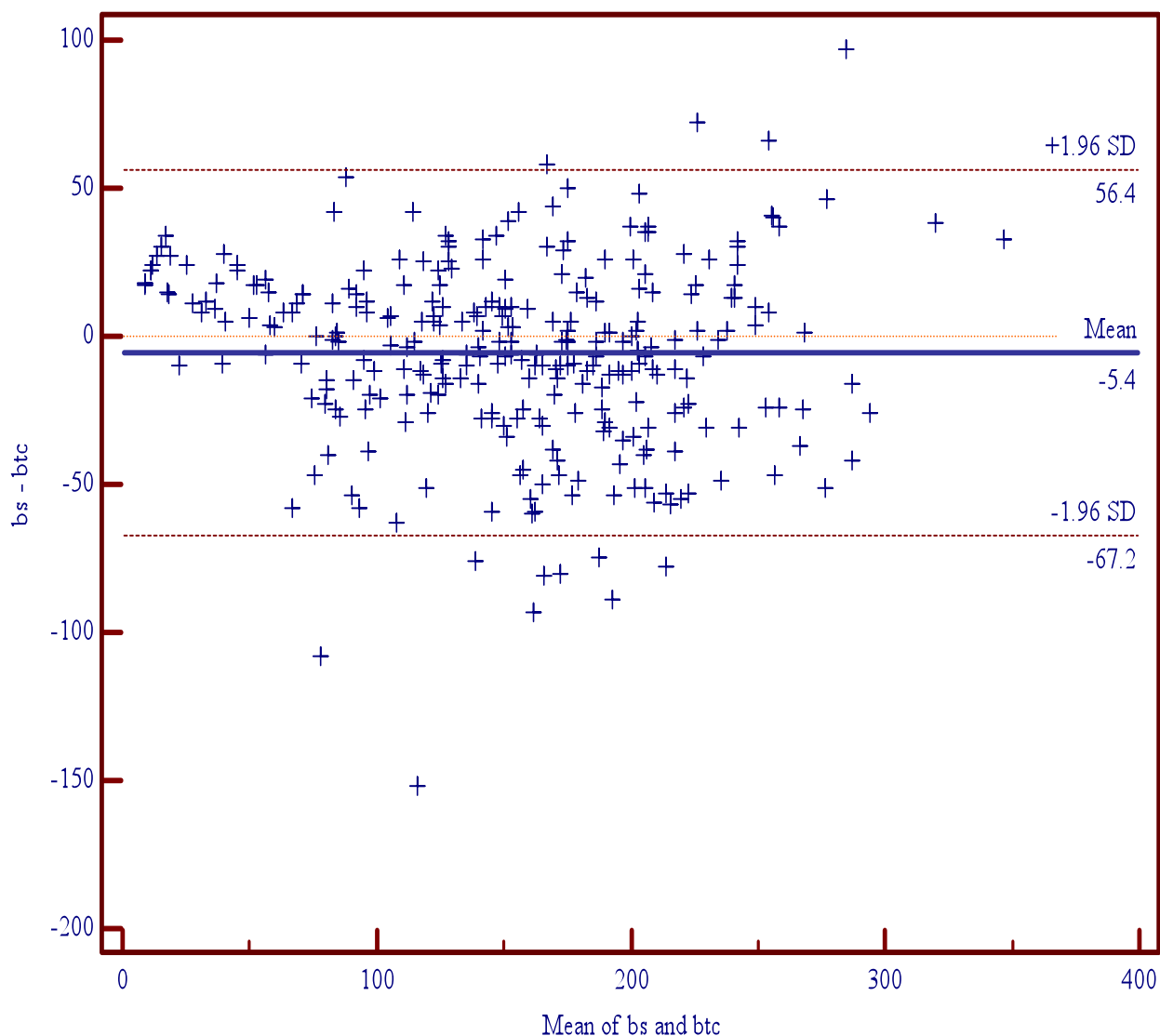
Le coefficient de corrélation r de Pearson est :

- $r = 0,92$ chez les nouveau-nés de pigmentation **claire**. (n=165)
- $r = 0,91$ chez les nouveau-nés de pigmentation **intermédiaire**. (n=83)
- $r = 0,91$ chez les nouveau-nés de pigmentation **foncée**. (n=45)

III.4.2 Graphiques des écarts par le test de Bland et Altman

Les lignes en pointillés représentent les écarts types avec un intervalle de confiance à 95%.

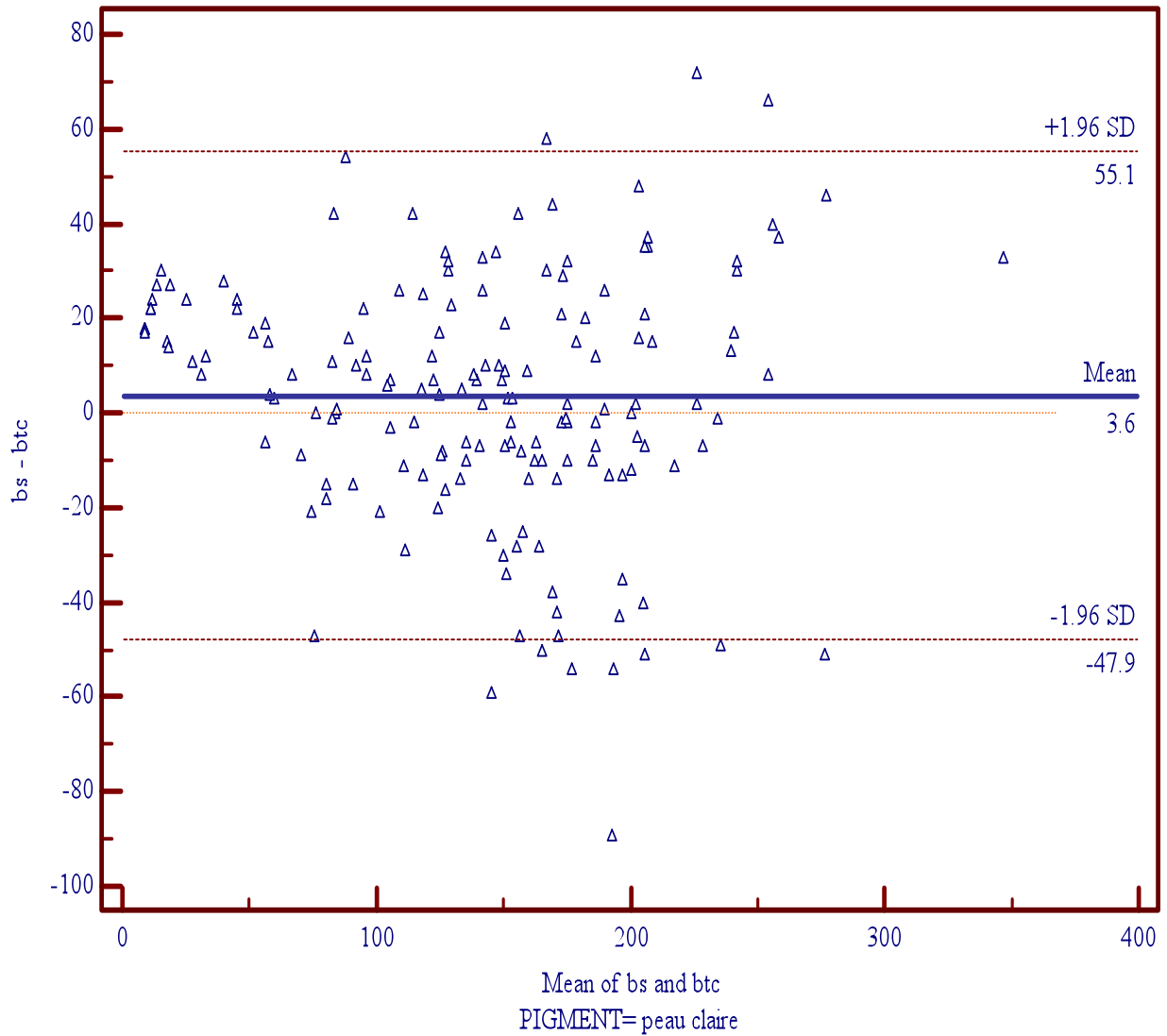
Figure 7 : Test de Bland et Altman réalisé pour tous les nouveau-nés étudiés. (n=293)



Dans la population étudiée, on constate une moyenne (BST – BTc) égale à - 5,4, c'est à dire une tendance de la bilirubine transcutanée à **surestimer** la bilirubine sanguine de **5,4 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne.**

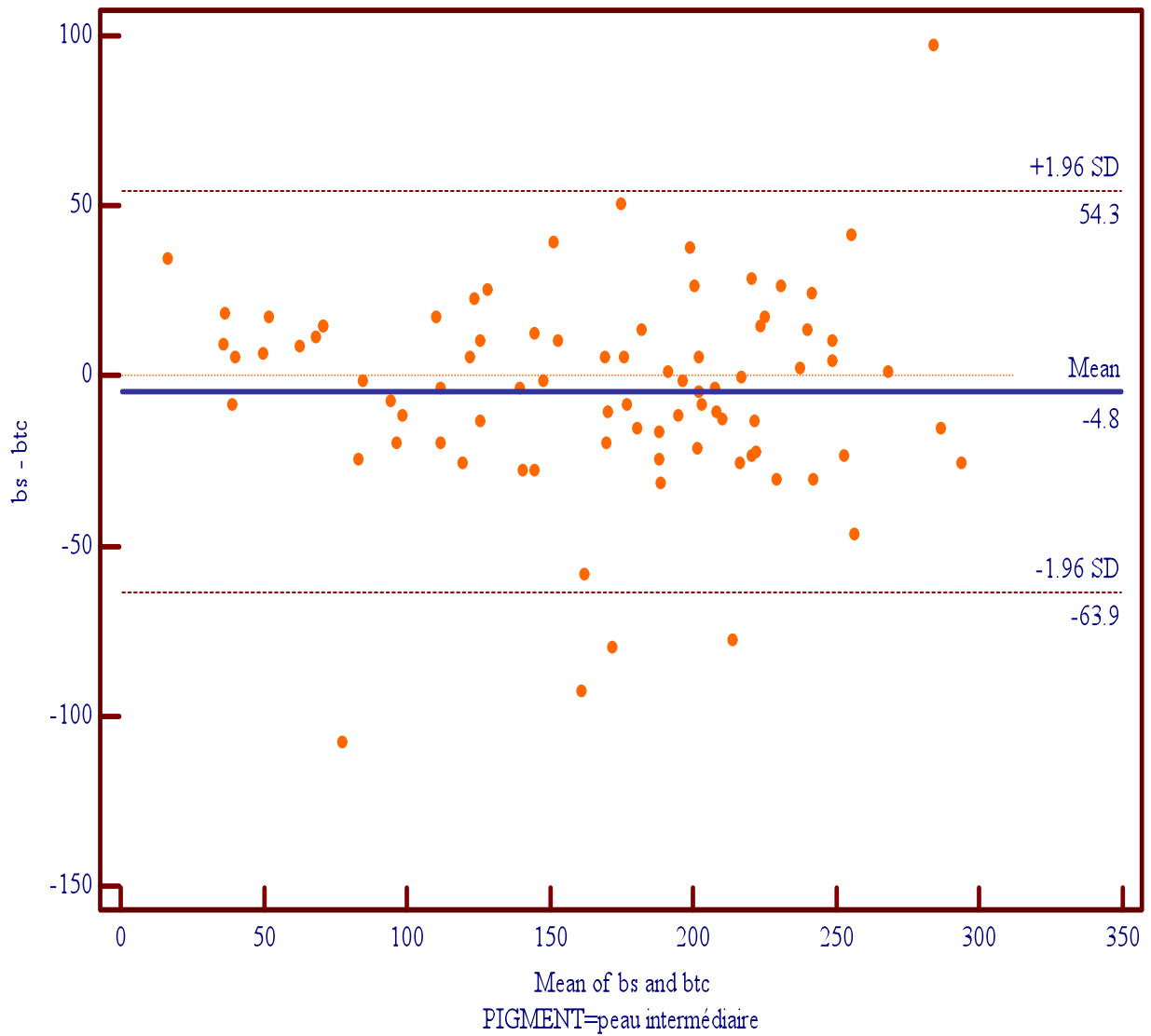
Figure 8 : Test de Bland et Altman réalisé dans la population de nouveau-né de pigmentation claire.

(n= 165)



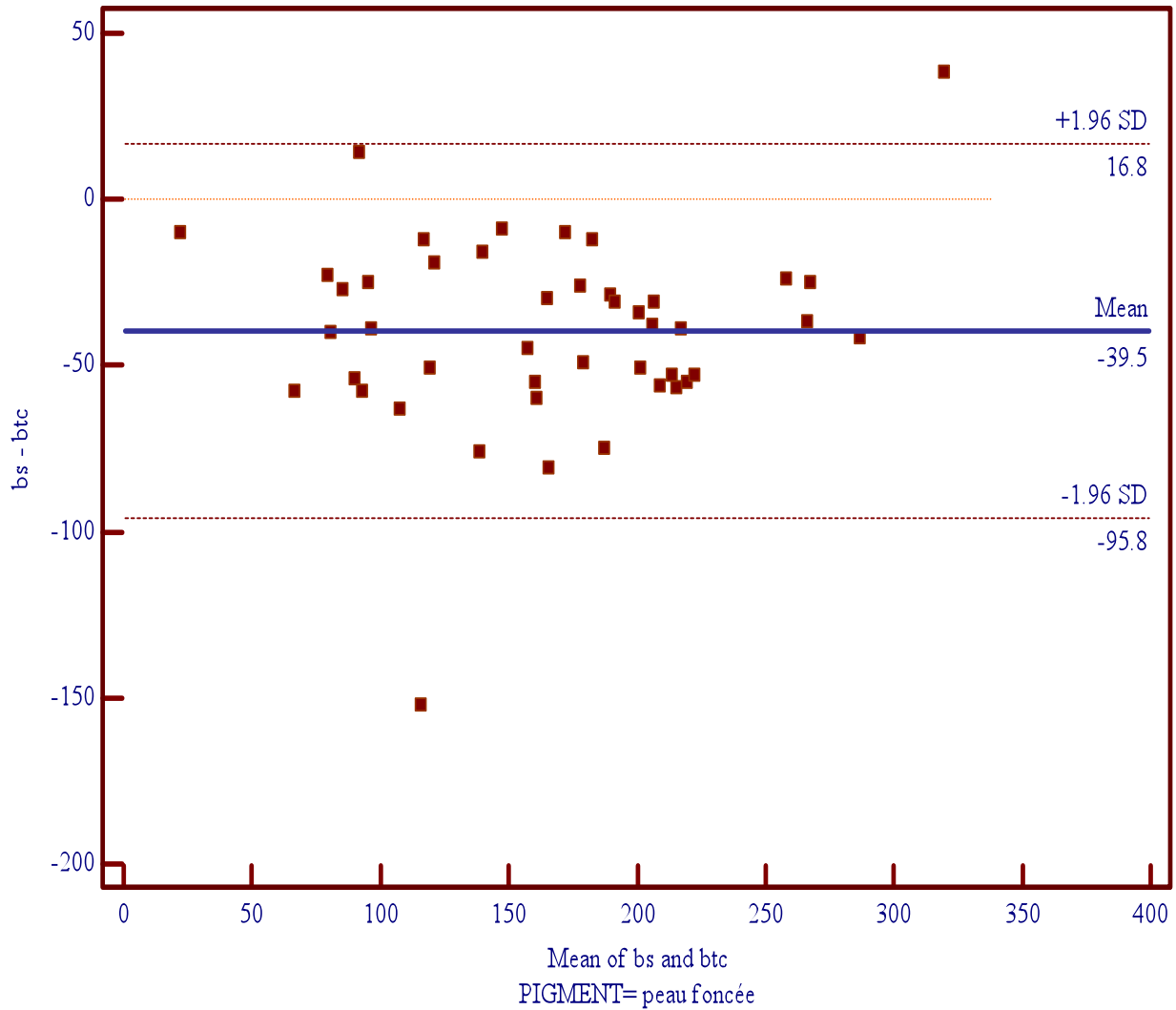
Dans la population de nouveau-né de pigmentation claire, on constate une moyenne (BST – BTc) égale à 3,6, c'est à dire une tendance de la bilirubine transcutanée à **sous-estimer** la bilirubine sanguine de **3,6 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne**.

Figure 9 : Test de Bland et Altman réalisé dans la population de nouveau-né de pigmentation intermédiaire. (n=83)



Dans la population de nouveau-né de pigmentation intermédiaire, on constate une moyenne (BST – BTc) égale à - 4,8, c'est à dire une tendance de la bilirubine transcutanée à **surestimer** la bilirubine sanguine de **4,8 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne**.

**Figure 10 : Test de Bland et Altman réalisé dans la population de nouveau-né de pigmentation foncée.
(n=45)**



Dans la population de nouveau-né de pigmentation foncée, on constate une moyenne (BST – BTc) égale à - 39,5, c'est à dire une tendance de la bilirubine transcutanée à **surestimer** la bilirubine sanguine de **39,5 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne.**

Deux valeurs se situent au dessus de 0, c'est à dire que pour toutes les autres les valeurs de la bilirubine sanguine étaient surestimées par la mesure transcutanée.

III.4.3 Exploration de la variabilité du bilirubinomètre JM103

La notice d'utilisation du bilirubinomètre JM103 indique que la mesure de BTc estime la BST avec une précision de $\pm 25,5 \mu\text{mol/l}$.⁽²⁷⁾ Nos résultats mettent en évidence une différence entre BST et BTc supérieure à $25,5 \mu\text{mol/l}$ pour 37,9% des mesures (n=111). Le tableau ci-dessous illustre la variabilité de l'estimation par BTc en fonction des différentes pigmentations.

Tableau 4 : Nombre de nouveau-nés (%) pour lesquels la BTc évaluée est différente de la BST. n=290

Différence BST-JM103 (en $\mu\text{mol/l}$)	Pigmentation Claire (n=162)		Pigmentation Intermédiaire (n=83)		Pigmentation Foncée (n=45)	
	JM103 < BST	JM103 > BST	JM103 < BST	JM103 > BST	JM103 < BST	JM103 > BST
	0 – 20	51 (31,5)	42 (25,9)	26 (31,3)	25 (30,1)	1 (2,2)
21 – 40	34 (21,0)	12 (7,4)	9 (10,9)	14 (16,9)	1 (2,2)	16 (35,6)
> 40	10 (6,2)	13 (8,0)	3 (3,6)	6 (7,2)	0	20 (44,4)
Total	95 (58,7)	67 (41,3)	38 (45,8)	45 (54,2)	2 (4,4)	43 (95,6)

Dans la population de nouveau-nés de pigmentation claire, la BST a été sous-estimée par la BTc chez 58,7% d'entre eux, cette sous-estimation se situe entre 0 et $20 \mu\text{mol/l}$ pour plus de la moitié d'entre eux. De plus, on retrouve chez trois nouveau-nés de pigmentation claire, une égalité entre la BST et la BTc, laquelle n'est pas retrouvée dans les autres groupes.

Dans la population de nouveau-né de pigmentation intermédiaire, on retrouve une sous-estimation chez 45,8% des nouveau-nés et une surestimation chez 54,2%, la différence entre la BST et la BTc se situe entre 0 et $20 \mu\text{mol/l}$ chez plus de 60% des nouveau-nés de ce groupe.

Dans la population de nouveau-nés de pigmentation foncée, une surestimation de la BTc est mise en évidence dans 95,6% des cas, cette surestimation s'élève à plus de $40 \mu\text{mol/l}$ chez 44,4% des nouveau-nés.

III.5 Réponses aux questions secondaires

Nous avons ensuite étudié l'influence potentielle de différents facteurs sur la corrélation entre la BTc et la BST, ces résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Effet de différents facteurs sur la différence entre la BST et la BTc.

En univarié et en multivarié. Intervalles de confiance à 95%.

Variables (n)	Différence BS - BTC (means = - 5,4 μ mol/L)	p en univariée	p en multivariée
Sexe :			
- Garçon (155)	- 0,7	0,007	0,009
- Fille (138)	- 10,6		
Pigmentation :			
- Claires (165)	+ 3,6	< 0,0001	0,0001
- Intermédiaires (83)	- 4,8		
- Foncées (45)	- 39,5		
Lieu de Naissance de la mère :			
- Europe du Nord (202)	+ 2,9	< 0,0001	0,76
- Maghreb (26)	- 9,1		
- Afrique sub-saharienne (44)	- 36,9		
- Asie (3)	- 2,0		
- Amérique du Sud (6)	- 57,2		
- Russie (6)	+ 3,2		
- Moyen – Orient (6)	+ 5,0		
Lieu de Naissance du père :			
- Europe du Nord (184)	+ 3,5	< 0,0001	0,60
- Maghreb (33)	- 9,7		
- Afrique sub-saharienne (51)	- 30,5		
- Asie (3)	-2,0		
- Amérique du Sud (6)	- 50,5		
- Russie (7)	- 0,7		
- Moyen – Orient (6)	+ 5,0		
Âge gestationnel :			
- < 38 SA (39)	- 10,64	0,27	
- \geq 38 SA (254)	- 4,58		

Variables (n)	Différence BS - BTC (means = - 5,4 µmol/L)	p en univariée	p en multivariée
Alimentation :			
- Allaitement maternel (174)	- 3,9	0,006	0,33
- Allaitement mixte (26)	- 24,1		
- Allaitement artificiel (93)	- 2,8		
Mode Accouchement :			
- Voie basse (200)	- 3,6	0,29	
- Instrumentale (42)	- 6,6		
- Césarienne (51)	- 11,3		
Âge maternel :			
- < 25 ans (45)	- 11,2	0,20	
- ≥ 25 ans (207)	- 4,4		
Taux de bilirubine sanguine :			
- < 250 µmol/L (271)	- 7,3	0,0001	0,0001
- ≥ 250 µmol/L (21)	+ 19,9		
Poids de naissance (g) :			
- < 2 500 (20)	- 6,4	0,44	
- 2 500 - 3 499 (187)	- 7,0		
- ≥ 3 500 (86)	- 1,72		
Perte de poids :			
- > 5% (111)	- 0,58	0,04	0,20
- < ou = 5 % (182)	- 8,3		
Âge post-natal lors du bilan :			
- < H24	- 7,7	0,058	0,26
- H24 – H 47	- 16,7		
- H48 – H71	- 8,8		
- ≥ H 72	- 1,7		
Contexte du bilan :			
- Guthrie (184)	- 0,9	0,002	0,024
- Suspicion d'ictère (109)	- 12,9		
Appareil utilisé :			
- Etiquette rouge (99)	+ 1,7	0,006	0,048
- Etiquette noire (194)	- 9,0		
Type de grossesse :			
- Singleton (278)	- 4,9	0,023	0,013
- Gémellaires (10)	- 0,9		
- Triples (5)	- 42,4		

Variables (n)	Différence BS - BTC (means = - 5,4 $\mu\text{mol/L}$)	p en univariée	p en multivariée
pH artériel :			
- < 7,10 (15)	+ 0,8	0,48	
- \geq 7,10 (257)	- 5,10		
Apgar à 5mn de vie :			
- < 7 (1)	- 25,0	0,53	
- \geq 7 (292)	- 5,3		
Groupe Sanguin :			
- mère O et nouveau-né \neq O (61)	- 20,9 - 1,3	< 0,00001	0,001
- mère A, B ou AB (232)			
Rhésus :			
- mère Rh - et nouveau-né Rh + (23)	+ 4,04 - 6,2	0,14	
- mère Rh + (270)			
Test de coombs :			
- négatif (117)	- 3,1	0,006	0,028
- 1 croix (10)	- 16,3		
- 2 croix (12)	- 34,1		
- 3 croix (2)	- 6,5		

Plusieurs facteurs semblent avoir un effet significatif sur la corrélation BTc-BST :

- Le sexe du nouveau-né
- La pigmentation du nouveau-né
- Les facteurs qui sous-tendent une concentration de bilirubine élevée (ictère clinique, incompatibilité materno-fœtale, taux de bilirubine \geq 250 $\mu\text{mol/l}$)
- L'appareil utilisé

Le nombre de nouveau-nés dans les groupes « jumeaux » et « triplés » est insuffisant pour conclure significativement sur ce point.

IV. DISCUSSION

Durant l'exercice de nos stages en maternité, nous avons pu constater le questionnement de certains professionnels de santé quant à la fiabilité de la bilirubinométrie transcutanée lorsque celle-ci était utilisée chez des nouveau-nés de pigmentation foncée. Certains considérant cet outil comme peu fiable dans cette population et ayant recours quasi systématiquement à un dosage de bilirubine sérique, d'autres considérant que cet outil surestime largement le taux de bilirubine et s'octroyant alors une plus grande marge avant de recourir au dosage de bilirubine sérique. Multiples ont été les réponses apportées ainsi que les prises en charge.

Ce questionnement est d'autant plus légitime dans un pays comme la France où le métissage de la population rend pratique quotidienne la rencontre des professionnels de santé avec des nouveau-nés de pigmentation différente.

IV.1 Fiabilité de la bilirubinométrie transcutanée dans le dépistage de l'ictère néonatal

IV.1.1 Comparaison BTc – HLPC / BST – HLPC

Dans une étude prospective multicentrique européenne, Rubaltelli et al. ⁽³⁴⁾ comparent la corrélation entre la mesure transcutanée de la bilirubine, la mesure de la bilirubine sérique effectuée à l'aide d'automates et le test de référence HLPC. En utilisant pour l'étude le bilirubinomètre BiliCheck, les auteurs mettent en évidence une forte relation entre ces paramètres et concluent que les mesures de BTc effectuées sur le front du nouveau-né sont aussi précises que les mesures de BST effectuées en laboratoire pour évaluer la BST mesurée avec la technique de référence HLPC. Rubaltelli et al. définissent ce dispositif comme n'étant pas seulement un outil de dépistage mais pouvant faire l'objet d'un substitut fiable aux mesures de BST en laboratoire, même dans les hauts niveaux de BST pour lesquels une photothérapie ou une exsanguino-transfusion sont susceptibles d'être indiquées.

A noter que l'appareil utilisé pour la mesure transcutanée de la bilirubine est le Bilicheck, commercialisé par le laboratoire SpectRx Inc qui a soutenu l'étude, ce qui peut constituer un biais non négligeable.

Plus récemment, une étude réalisée en Turquie se penche sur le même sujet.⁽⁵³⁾ L'étude comprend 54 nouveau-nés d'âge gestationnel \geq à 30 SA et se déroule dans la maternité et l'unité de soins intensifs d'Adnan Menderes sur une période de 10 mois. Les nouveau-nés ayant reçu un traitement par photothérapie ou exsanguino-transfusion sont exclus de l'étude. La mesure de BTc était réalisée avec le bilirubinomètre BiliCheck sur le front du nouveau-né dans les 30mn précédant le prélèvement de sang pour la mesure de la BST par méthode Diazo et par HLPC. Lors de l'acheminement des échantillons de sang les précautions standards ont été respectées, à savoir la protection des échantillons à l'exposition de lumière afin de prévenir le risque de photo-conversion de la bilirubine. 27,8% des nouveau-nés avaient des niveaux de bilirubine \geq 15mg/dl (soit 256,5 μ mol/l).

Les auteurs mettent en évidence une corrélation élevée entre BTc et HPLC ($r = 0,85$), ainsi qu'entre BTc et BST-Diazo ($r=0,83$). La corrélation est encore plus forte entre BST-Diazo et HPLC ($r =0,91$). Dans les faibles concentrations de bilirubine, BTc tend à surestimer HLPC alors que dans les fortes concentrations celle-ci tend à sous-estimer HLPC. Dans les différents niveaux de bilirubine ($> 13, 15$ et 17 mg/dl), l'étude retrouve une meilleure performance de la BST mesurée sur automates qu'avec l'estimation par BTc.

IV.1.2 Corrélation entre la BTc et les mesures de BST sur automates

Plusieurs auteurs ont étudié la corrélation entre les mesures de BST et de BTc. Les résultats de certaines de ces études sont recensés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Coefficients de corrélation entre BTC et BST selon plusieurs études.

<u>Année</u>	<u>Auteur</u>	<u>Nouveau-nés (n)</u>	<u>Appareil utilisé</u>	<u>Coefficient de corrélation</u>
2001	Rubalteli et al. ⁽³⁴⁾	210	Bilicheck	0,87
2003	Yasuda et al. ⁽³⁰⁾	77	JM103	0,94
2004	Maisels et al. ⁽³¹⁾	849	JM103	0,91
2006	Carceller et al. ⁽³⁵⁾	53	Bilicheck	0,88
2009	Wainer et al. ⁽³⁶⁾	774	JM103	0,91
2012	Romagnoli et al. ⁽⁵⁴⁾	630	Bilicheck	0,82
			JM103	0,86
			Bilicheck	0,86
2012	Raimondi et al. ⁽⁵⁵⁾	289	JM103	0,85
			Bilimed	0,70

Dans toutes ces études, le coefficient de corrélation de Pearson calculé est élevé. Cela signifie que la relation entre ces deux paramètres est étroite. Cependant, une forte corrélation entre deux paramètres ne signifie pas que ceux-ci sont équivalents en terme de qualité de dépistage.

Schumacher ⁽⁵⁶⁾ insiste sur la nécessité que les bilirubinomètres transcutanés soient utilisés comme des outils de dépistage de masse et non pas utilisés à l'échelle individuelle pour évaluer avec précision le taux de bilirubine. Ce qui est exploré est l'imprégnation de la peau et des tissus sous-cutanés par la bilirubine et non directement le compartiment sanguin. L'auteur conclut que le taux de bilirubine estimé par mesure transcutanée ne peut se substituer à la mesure de bilirubine sérique totale.

CONCLUSION 1: Il existe une forte corrélation entre la BTc, la BST mesurée sur automates et la BST mesurée à l'aide de la technique HLPC. Cependant, l'évaluation de la bilirubine par bilirubinomètre transcutanée ne peut se substituer aux mesures de bilirubine sur automates.

IV.1.3 Influence de différents facteurs sur la corrélation BTc / BST

Dans notre étude, plusieurs paramètres semblent influencer la corrélation entre la BTc et la BST. Nous allons comparer nos résultats avec ceux retrouvés dans la littérature.

- Age gestationnel

Les auteurs des recommandations de NICE ⁽²⁾ réservent l'utilisation des bilirubinomètres transcutanés chez les nouveau-nés à partir de 35 SA. De plus, les courbes de références utilisées par la SSN, ⁽³⁾ l'AAP ⁽²⁴⁾ et la SCP ⁽²⁵⁾ sont élaborées pour des nouveau-nés d'âge gestationnel ≥ 35 SA. Par ailleurs, plusieurs études ont étudié l'influence de l'âge gestationnel sur la corrélation entre BTc et BST et n'ont pas mis en évidence d'influence significative de l'âge gestationnel sur cette corrélation. ⁽³⁴⁾ ⁽⁴¹⁾ ⁽⁵⁵⁾ Dans sa revue de la littérature de 2009, Carceller et al. ⁽⁵⁷⁾ rapporte que les études semblant émettre des réticences sur ce sujet jugent que c'est à partir de 30-32 SA qu'il faut s'interroger sur la fiabilité de ce test. Les résultats de notre étude sont donc concordants avec ceux de la littérature.

CONCLUSION 2 : La BTc est fiable chez les nouveau-nés de 35 à 42 SA.

- Le poids de Naissance

Selon les recommandations de l'AAP⁽²⁴⁾ de la SCP⁽²⁵⁾ et de NICE,⁽²⁾ l'utilisation du bilirubinomètre transcutané n'est pas influencée par le poids de naissance du nouveau-né. De plus, l'étude de Rubaltelli⁽³⁴⁾ comportant 210 nouveau-nés d'âge gestationnel > 30 SA, ne met pas en évidence d'influence significative du poids de naissance sur la mesure de BTc. Les résultats de notre étude, dont le poids de naissance des nouveau-nés s'étend de 2135g à 4370g, vont également dans ce sens.

CONCLUSION 3 : Le poids de naissance ne semble pas influencer la corrélation BTc / BST

- L'âge Post-Natal

Les auteurs des recommandations de NICE⁽²⁾ restreignent l'utilisation du bilirubinomètre transcutané aux nouveau-nés de plus de 24 heures de vie. Cependant à notre connaissance, aucune étude n'a mise en évidence de différence significative de fiabilité de cet outil chez les nouveau-nés de moins de 24 heures de vie, et les auteurs ne citent pas d'étude pour argumenter leur propos. Nous supposons que les réticences de NICE quant à l'utilisation de cet outil dès la naissance sont alimentées par une crainte de non diagnostic d'un ictère précoce. A contrario, l'AAP⁽²⁴⁾ et la SCP⁽²⁵⁾ recommande une mesure par BST ou BTc dans les 24 premières heures de vie des nouveau-nés, justifiant leur point de vue par le fait que les concentrations de bilirubine pathologiques à cet âge sont moindres et peuvent passer inaperçues aux yeux du clinicien.

En ce qui concerne la limite supérieure d'âge post-natal encadrant l'utilisation des bilirubinomètres transcutanés, NICE limite l'utilisation de cet outil aux 28 premiers jours de vie. Buthani et al.⁽⁴¹⁾ ne mettent pas en évidence d'influence significative de l'âge post-natal sur la fiabilité de la BTc chez des nouveau-nés suivis sur plus de 96 heures de vie. De même, Rubaltelli⁽³⁴⁾ conclue en la fiabilité de cet outil jusqu'à 28 jours de vie. Dans notre étude, l'âge post-natal n'influence pas significativement la corrélation BST / BTc.

CONCLUSION 4 : Une mesure de BTc peut être effectuée chez les nouveau-nés dès la naissance et jusqu'à 28 jours de vie.

- Concentration de bilirubine élevée

Rubaltelli et al. ⁽³⁴⁾ concluent que les mesures de BTc sont fiables même dans les hauts niveaux de BTc pour lesquels une photothérapie ou une exsanguino-transfusion sont susceptibles d'être indiquées. Cependant, l'auteur ne précise pas la répartition des niveaux de bilirubine dans la population étudiée, une faible prévalence de concentration élevée de bilirubine dans la population peut entraîner une non significativité des résultats qui auraient pu l'être avec une puissance plus élevée. De même, les notices d'utilisation de BiliCheck ⁽⁵⁸⁾ et JM103 ⁽²⁷⁾ affirment que les appareils peuvent effectuer des mesures fiables jusqu'à 340 et 425 $\mu\text{mol/l}$ respectivement.

Par ailleurs, l'étude d'Engle et al. ⁽⁵⁹⁾ comportant 31 % de nouveau-nés « hispaniques » ayant des concentrations de bilirubine $\geq 15\text{mg/dl}$ (250 $\mu\text{mol/l}$), rapporte une augmentation de la différence entre BTc et BST avec la hausse des concentrations de bilirubine. L'auteur conclut que dans la majorité des cas, chez les nouveau-nés hispaniques et plus particulièrement ceux dont le niveau de bilirubine est élevé, la détermination du taux de bilirubine par BiliCheck n'est pas appropriée. De même, Wainer et al. ⁽³⁶⁾ indiquent que la corrélation BTc / BST est moins forte pour des concentrations de bilirubine $> 200 \mu\text{mol/l}$. Les auteurs de NICE ⁽²⁾ recommandent d'avoir recours à des dosages sanguins de bilirubine dès que la BTc dépasse 250 $\mu\text{mol/l}$, la SSN ⁽³⁾ et la SCP ⁽²⁵⁾ indiquent que les résultats de BTc sont plus précis pour des taux de bilirubine moins élevés.

Dans notre étude, on retrouve un **impact significatif du taux de bilirubine sur la corrélation entre BTc et BST** avec une augmentation de la différence entre BTc et BST dans les hauts niveaux de bilirubine. De plus, nos résultats indiquent une tendance du bilirubinomètre JM103 à surestimer la BST pour des concentrations de bilirubine $< 250 \mu\text{mol/l}$ et à l'inverse à sous-estimer BST pour des concentrations de bilirubine $\geq 250 \mu\text{mol/l}$, ce qui peut entraîner des erreurs cliniques dangereuses. La prévalence de nouveau-nés ayant des concentrations de bilirubine $\geq 250\mu\text{mol/l}$ est faible dans notre étude (5,5%), mais nous remarquons que les facteurs susceptibles d'entraîner des hauts niveaux de bilirubine (positivité du test de coombs, ictère clinique, incompatibilité ABO) entraînent également une augmentation significative de la différence entre BTc et BST, ce qui corrobore cette tendance.

CONCLUSION 5 : L'évaluation de la BST par mesure transcutanée est fiable pour des concentrations de bilirubine < 250 $\mu\text{mol/l}$. Au delà de ce seuil, une mesure de la bilirubine par BST est préférable.

- Le sexe

Notre étude met en évidence une influence significative du sexe du nouveau-né sur la corrélation BTc / BST, avec une tendance du bilirubinomètre JM103 à surestimer la BST de façon plus importante chez les filles (10,6 $\mu\text{mol/l}$) que chez les garçons (0,7 $\mu\text{mol/l}$). L'influence du sexe semble peu étudiée dans la littérature mais les différentes recommandations ne restreignent pas l'utilisation des bilirubinomètres transcutanés à un genre donné.

CONCLUSION 6 : La BTc est utilisable chez les nouveau-nés quel que soit leur sexe.

- L'appareil utilisé

Notre étude met en évidence une significativité faible ($p=0,048$) de l'appareil utilisé sur la corrélation BST / BTc, avec une tendance du bilirubinomètre JM103 étiqueté « rouge » à sous-estimer la BST de 1,7 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne, et de celui étiqueté « noir » à surestimer la BST de 9 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne. Pendant l'étude, l'équipe médicale m'avait fait part d'une impression de variabilité de mesure entre les appareils. Nous rappelons que les bilirubinomètres transcutanés doivent être contrôlés régulièrement par le service de biochimie et par les utilisateurs, selon les explications fournies par le fabricant dans la notice d'utilisation. ⁽²⁷⁾

CONCLUSION 7 : L'appareil utilisé semble avoir une influence sur la corrélation BTc / BST. Nous recommandons que chaque bilirubinomètre soit identifié distinctement et que l'on garde le même appareil pour la réalisation de nouvelles mesures chez le même nouveau-né afin de préserver l'interprétation de la cinétique de la BTc.

IV.2 Impact de la pigmentation du nouveau-né sur la corrélation entre la bilirubine transcutanée et sanguine

IV.2.1 Données de la littérature

Le bilirubinomètre utilisé dans notre étude étant le JM103, nous ne développerons que succinctement les études concernant le Bilicheck.

- Bilirubinomètre utilisé : BiliCheck

Dans une étude américaine datant de 2000, Buthani et al ⁽⁴¹⁾ étudient la performance du bilirubinomètre BiliCheck à évaluer la BST dans une population de nouveau-né multiethnique. Dans la population étudiée (n=490), les différents groupes sont répartis comme suit : 59,1% de nouveau-nés dans le groupe « white », 29,5% dans le groupe « black », 4,48% dans le groupe « asian », 3,46% dans le groupe « hispanic », et 3,46% dans le groupe « other ». L'auteur conclut en l'exactitude et la reproductibilité des mesures de BTc-BiliCheck, et en une utilisation possible de celui-ci dans une population de nouveau-né multiethnique. Seulement 1,1% des nouveau-nés étudiés possédaient un taux de BST \geq 15mg/dl (256,5 μ mol/l), ce qui n'est pas suffisant selon l'auteur pour permettre une évaluation significatif du dispositif BiliCheck dans ce niveau de concentration.

Par ailleurs, dans une étude nigérienne datant de 2004 et comprenant 127 nouveau-nés dont 54% dans le groupe « white », 36% dans le groupe « medium » et 10 % dans le groupe « black », Slusher et al. ⁽⁶⁰⁾ mettent en évidence, dans des proportions favorables à l'utilisation de ce test, une augmentation de l'imprécision des mesures de BTc avec le degré de pigmentation.

- Bilirubinomètre utilisé : Dräger Medical JM103

Maisels et al. ⁽³¹⁾ réalisent en 2004 une étude ayant pour but d'évaluer les performances du bilirubinomètre JM103. L'étude comprend 849 nouveau-nés d'âge gestationnel \geq 35SA, dont :

- 59,2% de nouveau-né dans le groupe définit dans l'étude comme « white »
- 29,8% dans le groupe définit dans l'étude comme « black »
- 4,5% dans le groupe définit dans l'étude comme « Asian-American »

- 3,8% dans le groupe défini dans l'étude comme « Middle Eastern »
- 1,6 % dans le groupe défini dans l'étude comme « Indian/Pakistan »,
- 1,1% dans le groupe défini dans l'étude comme « Hispanic ».

Dans l'étude statistique, les quatre derniers groupes sont regroupés en un seul nommé « autres ». Certains groupes semblent faire référence à la pigmentation de la peau, d'autres à l'origine géographique, mais l'auteur ne mentionne pas comment ont été répartis les enfants dans chaque groupe, a-t-on tranché par rapport à la pigmentation de la peau ou plutôt par rapport aux origines géographiques? Les caractéristiques de peau sont multiples et peuvent varier au sein d'une même population.

Les coefficients de corrélation sont de 0,949, 0,822 et 0,926, respectivement dans les groupes « white », « black » et « autres ». La différence entre BTc et BST a tendance à augmenter avec les hausses de concentrations de bilirubine, mais davantage de concentrations élevées de bilirubine ($> 15\text{mg/dl}$ soit $>257\ \mu\text{mol/l}$) sont nécessaires pour conclure. Les valeurs de BTc-JM103 surestiment les valeurs de BST de 3mg/dL ($51,3\ \mu\text{mol/l}$) ou plus chez 1,8% d'enfants issus du groupe « white », 3,3% des enfants issus du groupe « autres » et chez 17,4% des enfants issus du groupe « black ». Elles sous-estiment de 2mg/dl ($34,2\ \mu\text{mol/l}$) ou plus chez 4,2 % des nouveau-nés issus du groupe « white », 2,2% des enfants issus du groupe « autres » et 1,8 % des nouveau-nés du groupe « black ».

L'auteur conclut que les mesures de BTc effectuées avec le bilirubinomètre JM103 sont fortement corrélées à celles de BST sur la gamme de concentrations rencontrées dans l'étude. Il souligne que la corrélation est moins étroite dans le groupe de population « black » que dans les autres groupes. A noter que Maisels, l'un des auteurs de cet article, déclare percevoir des frais en tant que consultant auprès de Dräger Medical, fabricant du JM103.

De même, dans une étude canadienne, Wainer et al. ⁽³⁶⁾ évaluent la performance du bilirubinomètre JM103 dans une population de 938 nouveau-nés. Les enfants étaient répartis en trois groupes selon leur degré de pigmentation: « light », « medium » et « dark ». L'attribution de la couleur de peau était réalisée à l'aide d'une couleur de référence, « light » correspondait à une coloration plus claire que la couleur de référence, « dark » à une coloration plus foncée que la couleur de référence, et « medium » correspondait à la coloration se situant entre les deux. Au total 774 paires BTc-BST ont été prises en compte pour l'analyse, correspondantes à 347 nouveau-nés de pigmentation dite « light », 412 « medium » et 15 « dark ».

En prenant comme référence le groupe de nouveau-né de peau « medium », l'auteur met en évidence un impact significatif de la pigmentation sur la corrélation entre BTc et BST et note une tendance du bilirubinomètre transcutané JM103 à sous estimer la BST dans le groupe « peau claire » et à la surestimer dans le groupe « peau foncée ». Il conclut que l'appareil de bilirubinométrie JM103 affiche d'excellentes performances pour une utilisation en tant que dispositifs de dépistage, mais que le nombre insuffisant d'enfants dans le groupe « dark » ne permet pas d'évaluer les performances de cet appareil pour ce groupe. De plus, il souligne le fait que la corrélation BTc / BST s'avère moins forte pour des concentrations > 200 $\mu\text{mol/l}$, ce qui constitue une des limites à l'utilisation de cet appareil.

Dans de nombreuses études américaines et européennes, le nombre d'enfants requis dans le groupe « pigmentation foncée » était insuffisants pour conclure sur ce point.

IV.2.2 Comparaison avec les résultats de notre étude

Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux retrouvés par Maisels ⁽³¹⁾ et Wainer ⁽³⁶⁾ utilisant le bilirubinomètre JM103, à savoir un **impact significatif de la pigmentation du nouveau-né sur la corrélation BTc / BST** avec une tendance du bilirubinomètre JM103 à sous-estimer les valeurs de BST chez les nouveau-nés de pigmentation claire, et à l'inverse une tendance à surestimer ces valeurs chez les nouveau-nés de pigmentation foncée. Il semblerait que l'influence de la mélanine sur le fonctionnement du bilirubinomètre JM103 demeure malgré les modifications effectuées par le constructeur Dräger Medical (évolution du JM102 en JM103).

En pratique quotidienne, la tendance du JM103 à surestimer la BST dans le groupe « pigmentation foncée » protège le praticien des erreurs cliniques dangereuses mais pourrait entraîner une augmentation du nombre de faux positifs, entraînant une augmentation des prélèvements sanguins non nécessaires chez les nouveau-nés de ce groupe, impliquant ainsi une augmentation sinequanone des coûts et des piqûres aux nouveau-nés. A contrario, sa tendance à sous-estimer la BST pourrait nuire à sa performance à des fins de dépistage en raison du risque de résultats faussement négatifs, masquant une hyperbilirubinémie dans la population concernée.

Dans notre étude, (cf. Tableau 4) la sous-estimation retrouvée dans le groupe « pigmentation claire » reste faible, s'élevant de 0 à 20 $\mu\text{mol/l}$ pour plus de la moitié des nouveau-nés de ce groupe. De même chez les nouveau-nés de pigmentation intermédiaire, avec pour 60% d'entre eux une différence entre la BTc et la BST se situant entre 0 et 20 $\mu\text{mol/l}$. Cependant, **chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, une surestimation est retrouvée chez 95,6%** d'entre eux et celle-ci est **> 40 $\mu\text{mol/l}$ pour 44,4%** des nouveau-nés de ce groupe, ce qui constitue selon nous un impact significatif en terme de prise en charge.

D'une part, nous avons recherché les nouveau-nés de pigmentation foncée pour lesquels la BST était sous-estimée par la BTc :

- Pour l'un d'entre eux, le prélèvement a été effectué à 76 heures de vie pour suspicion clinique d'ictère chez un nouveau-né ne présentant pas de facteur de risque. La BTc s'élevait à 301 $\mu\text{mol/l}$ et la BST à 339 $\mu\text{mol/l}$, l'enfant fut ensuite traité par photothérapie. Cette sous-estimation élevée n'est pas considérée comme un résultat faussement négatif car une valeur de BTc au delà de 220 $\mu\text{mol/l}$ après 72 heures de vie nécessite un prélèvement de BST selon les seuils actuels utilisés.

Cependant, on peut supposer que cette sous-estimation ait altéré le dépistage si des évaluations par BTc ont été effectuées avant 76 heures de vie et que celles-ci se sont révélées faussement négatives. N'ayant pas retrouvé de traces écrites d'évaluation de ce type, l'hypothèse selon laquelle la pigmentation foncée du nouveau-né ait pu masquer l'hyperbilirubinémie n'est pas écartée.

- Pour l'autre nouveau-né, le prélèvement a été effectué dans le cadre de l'étude, après 72 heures de vie avec le dépistage néonatal systématique. La BTc s'élevait à 85 $\mu\text{mol/l}$ et la BST à 99 $\mu\text{mol/l}$. Cette sous-estimation n'a pas entraîné d'altération du dépistage de l'ictère néonatal chez ce nouveau-né puisque les concentrations de bilirubine se situaient bien en dessous du seuil.

D'autre part, nous avons recherché les nouveau-nés de pigmentation foncée (n=16) pour lesquels la BST était surestimée par la BTc de plus de 40 $\mu\text{mol/l}$. Sur les 20 prélèvements, 8 ont été réalisés en même temps que le dépistage néonatal systématique, les 12 autres ont été réalisés pour suspicion clinique d'ictère et pour tous la BST était en dessous des seuils de photothérapie.

IV.3 Perspective d'adaptation de l'utilisation de la bilirubinométrie transcutanée dans le dépistage de l'ictère néonatal en maternité chez les nouveau-nés de pigmentation foncée

IV.3.1 Evaluation sur site réalisée en 2006 au CHU de Nantes

Dans le cadre d'un renouvellement d'appareil de mesure transcutanée de la bilirubine au CHU de Nantes, une étude a été réalisée par le Centre de Recherche en Technologie Biomédicale entre le 3 février et le 10 mars 2006.⁽⁶¹⁾ Le but de cette étude était de comparer les 3 appareils disponibles sur le marché français : le Bilicheck, le Bilimed, et le Minolta-Airshields JM103, tant en terme de corrélation avec la mesure de bilirubine sanguine que d'adaptation à l'environnement. La fidélité de chaque appareil (étude de répétabilité), l'influence du site de mesure (front versus sternum), ainsi que les facteurs influençant la corrélation entre la bilirubine transcutanée et sanguine ont été étudiés. L'ergonomie de l'appareil a également été prise en compte dans le choix de l'appareil le mieux adapté à l'environnement professionnel du service. En terme de coût à l'achat, les trois appareils se valent avec un prix s'élevant en moyenne à 5000€. Contrairement aux deux autres, le Bilicheck nécessite un coût supplémentaire de 2€80 pour chaque série de mesures, prix de l'embout nécessaire à la sonde d'étalonnage. Le bilirubinomètre JM103 fut selon l'étude l'appareil le mieux adapté aux besoins du CHU de Nantes. C'est donc l'appareil utilisé dans les services depuis 2006.

La population de l'étude se constituait de 52 nouveau-nés, dont 40 de pigmentation définit par l'auteur comme « blanche », 7 de pigmentation « méditerranéenne » et 5 de pigmentation « noire ». Les conclusions mises en évidence par l'étude furent les suivantes :

- Une linéarité globale satisfaisante des résultats
- Une meilleure corrélation en prenant en compte la valeur maximale entre le front et le sternum
- Pas d'influence de la prématurité pour la population étudiée
- Une sous estimation significative des valeurs de bilirubine sanguine pour les peaux « blanches » et « méditerranéennes » qui augmente en fonction de la concentration
- Une moins bonne précision pour les bas niveaux de bilirubine et pour les nouveau-nés issus du groupe « peaux noires »

La population de nouveau-né de pigmentation « noire » semblait se distinguer des autres populations de deux façons :

- D'une part, l'étude de répétabilité a révélé une fidélité moins bonne dans cette population.
- D'autre part, on remarque une surestimation globale des taux de bilirubine estimés par mesure transcutanée.

Cependant, le faible nombre de nouveau-nés inclus dans ce groupe ne permettait pas de tirer des conclusions mais seulement d'indiquer une tendance. L'auteur recommandait, pour une utilisation correcte de cet outil de dépistage, une redéfinition des seuils de décisions en considérant d'une part les couleurs de peaux « noires » et d'autre part les autres couleurs de peau. Actuellement dans le service de suite de couche du CHU de Nantes, un même seuil est utilisé pour tous les nouveau-nés.

IV.3.2 Vers une redéfinition des seuils dans le service de suites de couches du CHU de Nantes ?

Suite aux résultats de notre étude, il convient de se demander quelles modifications nous pourrions apporter au protocole actuel afin de limiter les prélèvements inutiles chez les nouveau-nés de pigmentation foncée tout en n'altérant pas le dépistage de l'ictère néonatal dans cette population. Ainsi, comme le Dr Piazza le recommandait dans l'étude de 2006, nous proposons chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, une redéfinition des seuils de BTc au delà desquels une mesure de BST est nécessaire :

- **Entre H0 et H12** : augmenter le seuil actuel de 50 à **60 $\mu\text{mol/l}$**
- **Entre H12 et H24** : augmenter le seuil actuel de 100 à **110 $\mu\text{mol/l}$**
- **Entre H24 et H48** : augmenter le seuil actuel de 130 à **150 $\mu\text{mol/l}$**
- **Entre H48 et H72** : augmenter le seuil actuel de 160 à **180 $\mu\text{mol/l}$**
- **Au delà de H72** : augmenter le seuil actuel de 220 à **250 $\mu\text{mol/l}$**

Dans notre étude, en se référant à ces seuils dans la population de nouveau-né de pigmentation foncée, aucun nouveau-né ne voit son dépistage altéré par la redéfinition de ces seuils. Cependant, une nouvelle étude serait nécessaire afin d'évaluer la capacité de ces seuils à diminuer le nombre de prélèvements non nécessaires tout en n'altérant pas le dépistage de l'ictère néonatal dans cette population, et permettrait d'ajuster les seuils en fonction des

résultats. De plus, l'utilisation de seuils différents chez les nouveau-nés de pigmentation foncée est susceptible d'engendrer un glissement vers une hausse préjudiciable des seuils chez les autres nouveau-nés, voire une banalisation des chiffres élevés de BTc chez ces nouveau-nés, et augmente le risque de méconnaissance d'ictère à bilirubine conjuguée du fait de la diminution du nombre de BST réalisées. La difficulté à classer un nouveau-né dans un niveau de pigmentation doit également être prise en compte, et d'un point de vue éthique, la différenciation des seuils de BTc selon la pigmentation du nouveau-né peut-être jugée discriminante. Nous insistons sur le fait que l'instauration de ces seuils relève d'une proposition de notre part, nécessitant une discussion entre les différents professionnels intervenants en maternité, afin d'en peser la balance bénéfice / risque.

Comme nous l'avons vu précédemment, les nouveau-nés de pigmentation foncée sont associés à la fois à une diminution globale du risque d'hyperbilirubinémie et à un risque accru d'hyperbilirubinémie sévère.⁽⁴⁷⁾ De plus, compte tenu des difficultés de dépistage de l'ictère néonatal dans cette population et de la prévalence élevée du déficit en G6PD, il nous semble nécessaire que les nouveau-nés de pigmentation foncée soient considérés comme à risque élevé d'hyperbilirubinémie sévère, et bénéficient d'une surveillance et d'une vigilance adaptée à leur niveau de risque, à la fois pendant et après l'hospitalisation. Ainsi, nous recommandons que les nouveau-nés de pigmentation foncée bénéficient, comme cela est le cas pour les nouveau-nés présentant des facteurs de risques d'hyperbilirubinémie, d'une mesure de **BTc entre H2-H4**, ainsi qu'une nouvelle évaluation **toutes les 12h** (c'est-à-dire une par équipe) afin d'apprécier **l'évolutivité** des mesures de BTc. La répétition des mesures de BTc permettrait d'établir une courbe d'évolution et donc une illustration de la **cinétique de croissance** de la BTc pour chaque nouveau-né, laquelle nous semble plus informative qu'une mesure indépendante prise lorsqu'une suspicion d'ictère interpelle le praticien.

Par ailleurs, comme cela est déjà le cas en pratique quotidienne au CHU de Nantes, nous renforçons le fait que si un doute persiste, une mesure de BST doit être effectuée avec le dépistage systématique afin d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'ictère néonatal, cela n'entraînant pas de ponction sanguine supplémentaire pour le nouveau-né. Nous proposons également l'utilisation de nomogramme lors des sorties précoces, afin d'y reporter la mesure de BTc ou de BST effectuée avant la sortie, et d'organiser ainsi un suivi adapté au risque ultérieur d'hyperbilirubinémie (cf. Annexe 1 et 2). Pour renforcer la continuité de la prise en charge entre les réseaux ville - hôpital, une photocopie de la feuille de surveillance du taux de

bilirubine pourrait être effectuée et glissée dans le carnet de santé de l'enfant, ou la mesure de BST et/ou de BTc réalisée avant la sortie reportée sur celui-ci, optimisant ainsi la transmission entre les différents professionnels de santé intervenant auprès du nouveau-né.

IV.4 Forces et limites de notre étude

IV.4.1 Limites

Premièrement, il existe un biais lié à la subjectivité de l'attribution du degré de pigmentation des nouveau-nés. En effet, ne pouvant éthiquement utiliser d'échelle colorimétrique, le professionnel de santé réalisant la mesure de BTc était seul juge pour classer le nouveau-né dans le groupe de pigmentation lui correspondant le mieux. Néanmoins, chez un même nouveau-né, plusieurs prélèvements ont parfois été réalisés et nous n'avons jamais retrouvé de divergence entre les attributions faites par différents intervenants. De plus, nous recherchions pour chaque mesure effectuée le lieu de naissance du père et de la mère, et interrogeons le professionnel de santé concerné lorsqu'une attribution nous semblait incohérente.

Deuxièmement, il existe un biais lié à l'exploitation des résultats. En effet, pour la réalisation des tests statistiques nous sommes passés de deux cent trente sept nouveau-nés inclus dans l'étude à deux cent quatre vingt treize paires de mesures BTc – BST, plusieurs mesures étant parfois réalisées chez un même nouveau-né. Ce choix nous a permis d'augmenter la puissance de notre étude, mais celui-ci constitue un biais car les deux cent quatre vingt treize paires BTc - BST ont été considérées comme indépendantes pour permettre la réalisation des tests statistiques alors qu'en réalité certaines de ces mesures sont liées car réalisées chez un même enfant.

Enfin, le nombre de nouveau-nés ayant participé à l'étude étant de deux cent trente sept, cette étude ne permet pas de conclure mais seulement d'indiquer une tendance. Des études de plus grande envergure sont nécessaires afin d'affirmer la variabilité des mesures de bilirubine transcutanée en fonction de la pigmentation.

IV.4.2 Forces

Nous remarquons que malgré le faible nombre de mesures dans le groupe « pigmentation foncée » les résultats se révèlent significatifs et sous-tendent donc qu'il existe une relation forte entre la pigmentation du nouveau-né et la corrélation BTc-BST.

V. CONCLUSION

Dans le contexte actuel de résurgence de l'ictère nucléaire et de raccourcissement des durées d'hospitalisation après l'accouchement, la prise en charge de l'ictère néonatal occupe une place essentielle. La sage-femme, de part ses compétences en matière de suivi post-natal de la mère et de l'enfant, ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾ possède un rôle pivot dans cette dynamique de prévention et de dépistage, tant en maternité qu'après le retour à domicile.

Le dépistage clinique de l'ictère néonatal n'étant pas suffisamment sensible, les appareils de bilirubinométries transcutanées sont de nos jours utilisés quotidiennement en maternité en tant qu'outil de dépistage, il est donc primordiale que les intérêts et limites de ces appareils soient pris en compte afin de les utiliser à bon escient. D'une manière générale, la corrélation entre la bilirubine transcutanée et la bilirubine sanguine totale est étroite, mais plusieurs paramètres sont susceptibles d'influencer cette corrélation, en particulier la pigmentation de la peau du nouveau-né.

Notre étude met en évidence un impact significatif de la pigmentation du nouveau-né sur la corrélation entre la bilirubine transcutanée et la bilirubine sanguine totale, soulignant la tendance du bilirubinomètre JM103 à sous-estimer la bilirubine sanguine chez les nouveau-nés de pigmentation claire de 3,6 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne, et à surestimer la bilirubine sanguine chez les nouveau-nés de pigmentation intermédiaire et foncée d'en moyenne 4,8 et 39,5 $\mu\text{mol/l}$ respectivement. Chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, une surestimation de la BST par la BTc est retrouvée chez 95,6 % d'entre eux, et s'élève à plus de 40 $\mu\text{mol/l}$ pour 44,4 % des nouveau-nés de ce groupe. Même si le bilirubinomètre affiche globalement une bonne corrélation avec les mesures de bilirubine sanguine totale, son utilisation possède plusieurs limites dont une moins bonne précision dans les concentrations de bilirubine supérieures à 250 $\mu\text{mol/l}$, pour lesquelles nous préconisons un contrôle par prélèvement sanguin.

Nous espérons que cette étude permettra d'éclairer les professionnels de santé concernés quant à l'interprétation des mesures de bilirubine transcutanée chez les nouveau-nés de pigmentation foncée et contribuera à adapter leur prise en charge, tout en n'écartant pas

l'importance de la clinique et l'analyse des facteurs de risques. Il nous semble indispensable qu'une nouvelle étude soit réalisée au CHU de Nantes, afin d'évaluer la capacité des nouveaux seuils de bilirubine transcutanée que nous proposons à diminuer le nombre de prélèvements non nécessaires chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, tout en n'altérant pas le dépistage de l'ictère néonatal dans cette population. De plus, l'instauration de ces seuils relève d'une concertation collégiale et doit donc être discutée avec les différents intervenants concernés.

Par ailleurs, dans le contexte actuel de résurgence de l'ictère nucléaire et de raccourcissement des durées d'hospitalisation en maternité, il nous semble impératif qu'un registre national d'hyperbilirubinémies sévères soit créé en France, répertoriant les atteintes neurologiques ainsi que les taux de bilirubine associés, permettant de mesurer l'impact des stratégies de prévention sur l'incidence de l'encéphalopathie bilirubinémique aiguë et l'ictère nucléaire, et d'évaluer le rapport coût / efficacité des recommandations mises en œuvre.

VI. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Bouillé J, Cortey A. *Pédiatrie en Maternité*. 3^{ème} Edition. Flammarion ; 2008 :509-517.
- (2) Rennie J, Burman-Roy S, Murphy S. *Neonatal Jaundice : NICE clinical guideline*. National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;3.
- (3) Révision des recommandations de la société suisse de néonatalogie. *Prise en charge thérapeutiques des nouveau-nés âgés d'au moins 35 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie*. *Paediatrica*. 2006 ; 17(3) : 30-33.
- (4) Bourillon A, Beniart G. *ECN Pédiatrie. Connaissances et Pratiques*. 4^{ème} édition. Elsevier Masson; 2009 : 41-50.
- (5) Shapiro SM. *Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome*. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Jun;15(3):157–63.
- (6) Academy of Breastfeeding Medicine, *Gestion de l'ictère chez l'enfant allaité né à \geq 35 semaines d'âge gestationnel*. *Breastfeeding Medicine*, 2010 ; vol 5 (2) :87-93.
- (7) Bjerre JV, Peterson JR, Ebbesen F. *Surveillance of extrême hyperbilirunaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants*. *Acta Paediatr* 2008 ;97 :1030-4.
- (8) Manning D, Todd P, Maxwell M et al. *Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Sep;92(5):F342–346.
- (9) Straczek H, Vieux R, Hubert C et al. *Sorties précoces de maternité : quels problèmes anticiper ?* *Archives de Pédiatrie*. 2008 Jun;15(6):1076–82.
- (10) Maisels JM. *Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - Not gone but sometimes forgotten*. *Early Hum Dev* 2009 ;85 :727-32.
- (11) Vert P. *Communiqué de l'académie nationale de médecine. Résurgence de l'ictère nucléaire ou encéphalopathie de la bilirubine*. *Bull Acad Natl Med*.2010 ;184(8) :1623-1624.
- (12) *Académie nationale de médecine. Prise en charge de l'ictère du nouveau-né*. *Bull Acad Natl Med*, 2003, Tome 187, No 6, p. 1195-1198.
- (13) Johnson L, Bhutani VK, Karp K et al. *Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004)*. *Journal of Perinatology*. 2009 Feb;29:S25–S45.
- (14) Haute autorité de santé. *Note de Cadrage. Sortie de maternité après accouchement : conditions optimales pour proposer un retour à domicile*. Actualisation mai 2012.
- (15) Cortey A. *Ictère du nouveau-né : le retour de l'ictère nucléaire (au sujet de 5 cas)*. *Archives de Pédiatrie* 2012 ;19 :897-899.
- (16) Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé. *Sortie précoce avant accouchement – Conditions pour proposer un retour précoce à domicile*. Mai 2004.
- (17) Haute autorité de sante. *Note de Cadrage. Sortie de maternité après accouchement : conditions optimales pour proposer un retour à domicile*. Actualisation mai 2012.
- (18) Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D et al. *Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant \geq 35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications*. *Pediatrics*. 2009 Oct 1;124(4):1193–8.

- (19) Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):129–35.
- (20) Peugeot CB. Dépistage de l'ictère néonatal par les sages-femmes libérales lors des sorties précoces. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'état de sage-femme. Université de Grenoble. 2012.
- (21) Haute Autorité de Santé. Sorties de maternité après l'accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés. Avis du Comité de Recommandation de Bonnes Pratiques 2013-09 n°4.
- (22) Collège national des professeurs en pédiatrie. Item 320 : orientation diagnostique devant un ictère chez l'enfant. Disponible sur : http://umvf.univ-nantes.fr/pediatrie/enseignement/pediatrie_320/site/html/cours.pdf
- (23) Alcaydé S. Ictère du nouveau-né. CHU Paule de Viguier, Toulouse. FMC Octobre 2008.
- (24) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297–316.
- (25) Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants 35 or more weeks' gestation. 2007. Disponible sur : <http://www.cps.ca/fr/documents/position/hyperbilirubinemie-nouveau-nes>
- (26) Branger B. Recommandations pour l'ictère du nouveau-né ≥ 35 SA. Réseau Sécurité Naissance Naitre Ensemble Pays de la Loire. 2006.
- (27) Konica Minolta Jaundice Meter JM103. Instruction Manual. Dräger Medical.
- (28) Nichols JH, Christenson RH, Clarke W et al. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: Evidence-based practice for point-of-care testing. *Clinica Chimica Acta.* 2007 Apr;379(1–2):14–28.
- (29) Mazurier E, Badr M, Plan O et al. Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutané. *Archives de Pédiatrie.* 2011 May;18 :15–16.
- (30) Yasuda S, Itoh S, Isobe K et al. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med.* 2003;31(1):81–8.
- (31) Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics.* 2004 Jun;113(6):1628–35.
- (32) Mishra S, Chawla D, Agarwal R et al. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. *Acta Paediatr.* 2009 Dec;98(12):1916–9.
- (33) Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics.* 1997 Apr;99(4):599–601.
- (34) Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics.* 2001 Jun;107(6):1264–71.
- (35) Carceller A-M, Delvin E, Gonthier M et al. Évaluation de la mesure transcutanée de la bilirubine et concordance avec la mesure sur sang total et plasma. *Annales de biologie clinique.* 2004 ;64(6):575–9.
- (36) Wainer S, Rabi Y, Parmar SM et al. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr.* 2009 Dec;98(12):1909–15.
- (37) Sender A. Mesure transcutanée de la bilirubine en 2002. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2002 Jul;15(5):280–9.

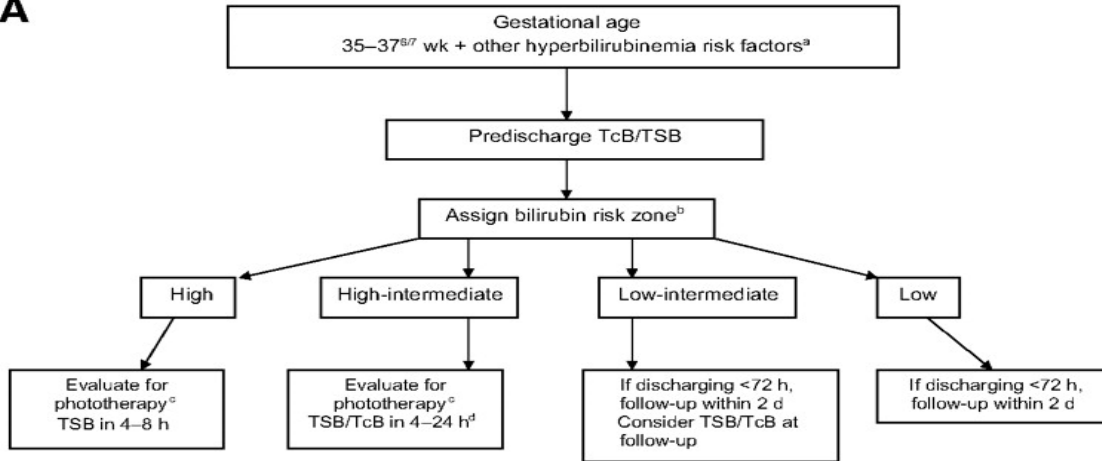
- (38) Bernard O. *Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. Archives de Pédiatrie.* 1998 Sep;5(9):1031–5.
- (39) Di Maio M, Langevin L. *Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. Archives de Pédiatrie.* 1998 Oct;5(10):1156–61.
- (40) Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. *Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics.* 1999 Jan;103(1):6–14.
- (41) Bhutani VK, Gourley GR, Adler S et al. *Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):E17.
- (42) Keren R, Luan X, Friedman S et al. *A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):e170–179.
- (43) Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA et al. *Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. J Perinatol.* 2009 Sep;29(9):612–7.
- (44) Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC et al. *Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. J Pediatr.* 2013 Mar;162(3):477–482.e1.
- (45) Ip S, Chung M, Kulig J et al. *An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e130–153.
- (46) Watchko JF. *Hyperbilirubinemia in African American neonates: clinical issues and current challenges. Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;15(3):176–82.
- (47) Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Newman TB. *Black race is not protective against hazardous bilirubin levels. J Pediatr.* 2013 May;162(5):1068–9.
- (48) Kaplan M, Hammerman C. *Hyperbilirubinemia in black infants. J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):611.
- (49) *Hyperbilirubinemia among african american, glucose 6 phosphate dehydrogenase deficient neonates, Pediatrics.* 2004 ; 114 e213-9.
- (50) Chinevere TD, Murray CK, Grant E Jr et al. *Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in U.S. Army personnel. Mil Med.* 2006 Sep;171(9):905–7.
- (51) *Notice d'utilisation systèmes cobas c, BILTS 2010-10, V3 Français, 2013-07, V 5.0 Français. Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim.*
- (52) Bland JM, Altman DG. *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet.* 1986 Feb 8;1(8476):307–10.
- (53) Kaynak-Türkmen M, Aydoğdu SA, Gökbulut C et al. *Transcutaneous measurement of bilirubin in Turkish newborns: comparison with total serum bilirubin. Turk J Pediatr.* 2011 Feb;53(1):67–74.
- (54) Romagnoli C, Zecca E, Catenazzi et al. *Transcutaneous bilirubin measurement: comparison of Respironics BiliCheck and JM-103 in a normal newborn population. Clin Biochem.* 2012 Jun;45(9):659–62.
- (55) Raimondi F, Lama S, Landolfo F et al. *Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population. BMC Pediatr.* 2012;12:70.
- (56) Schumacher RE. *Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: "the right job for the tool." Pediatrics.* 2002 Aug;110(2 Pt 1):407–8.

- (57) Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. *Clin Biochem*. 2009 Feb;42(3):143–9.
- (58) *User Manual BiliCheck*. Respironics Inc. 2009.
- (59) Engle WD, Jackson GL, Sendelbach et al. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):61–7.
- (60) Slusher TM, Tina M, Angyo IA et al. Transcutaneous bilirubin measurements and serum total bilirubin levels in indigenous African infants. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1636–41.
- (61) Piazza L, Roulin C, Truchaud A. Rapport d'évaluation sur site clinique. Centre de recherche en technologie biomédicale. Avril 2006.
- (62) Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes. Consulté le 02/02/2014. Disponible sur : http://www.ordre-sages-femmes.fr/NET/fr/document/2/exercice_de_la_profession/les_competences/index.htm
- (63) Collectif des associations et syndicats de sages-femmes. Référentiel métier et compétences Sage-femme. Janvier 2010. Consulté le 02/02/2014. Disponible sur : http://www.ordresagesfemmes.fr/NET/img/upload/1/666_REFERENTIELSAGES-FEMMES2010.pdf
- (64) Yaser A, Tooke L, Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. *J Perinatol*. 2014; doi:10.1038/jp.2013.167.
- (65) Bedu A. Hyperbilirubinémies sévères et ictères nucléaires en France en 2011. *Archives de Pédiatrie*. 2011 May ;18(5, supplément 1) :p17-18.
- (66) Labrune P. Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Archives de Pédiatrie*. 1998 Oct;5(10):1162–7.
- (67) Vert P. Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie néonatale. *Archives de Pédiatrie*. 1998 Sep;5(9):1025–7.
- (68) Grosse C, Simeoni U. 5 - Ictère néonatal. *Sortie de maternité et retour à domicile du nouveau-né*. Hascoët J-M, Vert P, editors. Paris: Elsevier Masson. 2010 : p.31.
- (69) Bellavary M. Ictère du nouveau-né et sortie de maternité. Un bilan en Ile-de-France. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'état de sage-femme. Université Paris Descartes. 2013.
- (70) Laugier J, Rozé JC, Siméoni U et al. Soins aux nouveau-nés : avant, pendant, et après la naissance. Ictères à bilirubine libre : 425-32. Masson – Paris 2003.
- (71) Lott M. Bilirubinométrie transcutanée : diagnostic de l'ictère néonatal et stratégie de prévention de l'ictère nucléaire. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'état de sage-femme. Université de Strasbourg, 2011.

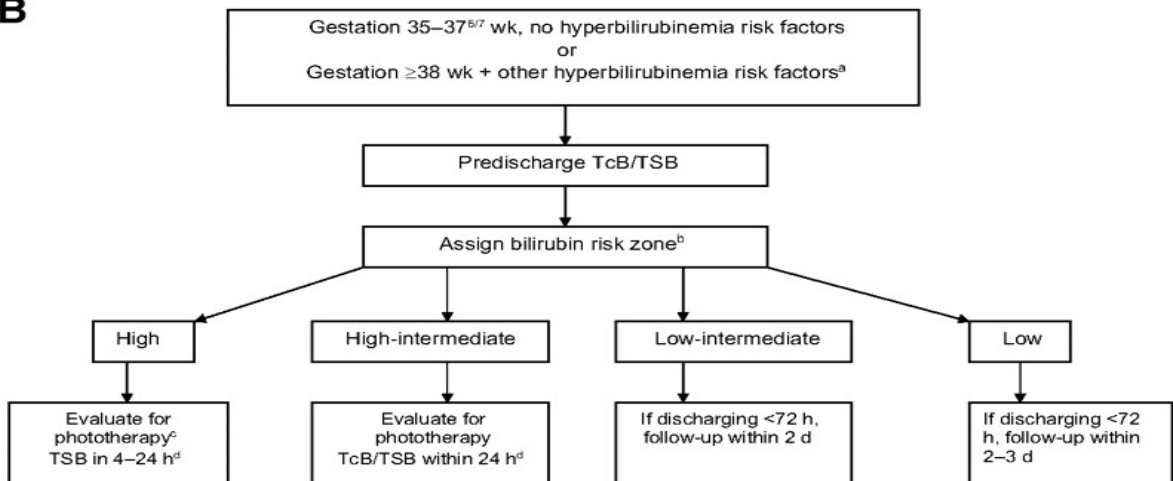
VII. ANNEXES

Annexe 1 : Algorithm providing recommendations for management and follow-up according to pre-discharge bilirubin measurements, gestation, and risk factors for subsequent hyperbilirubinemia ⁽¹⁸⁾

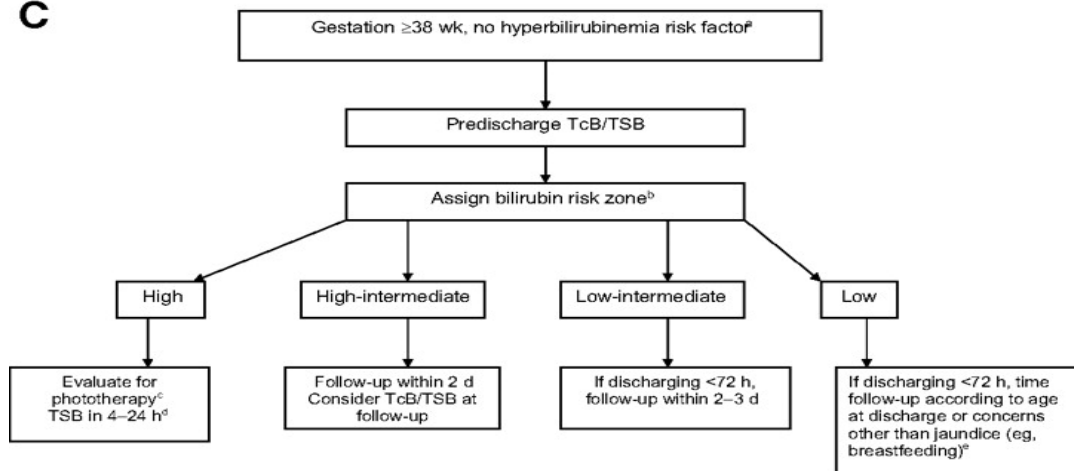
A



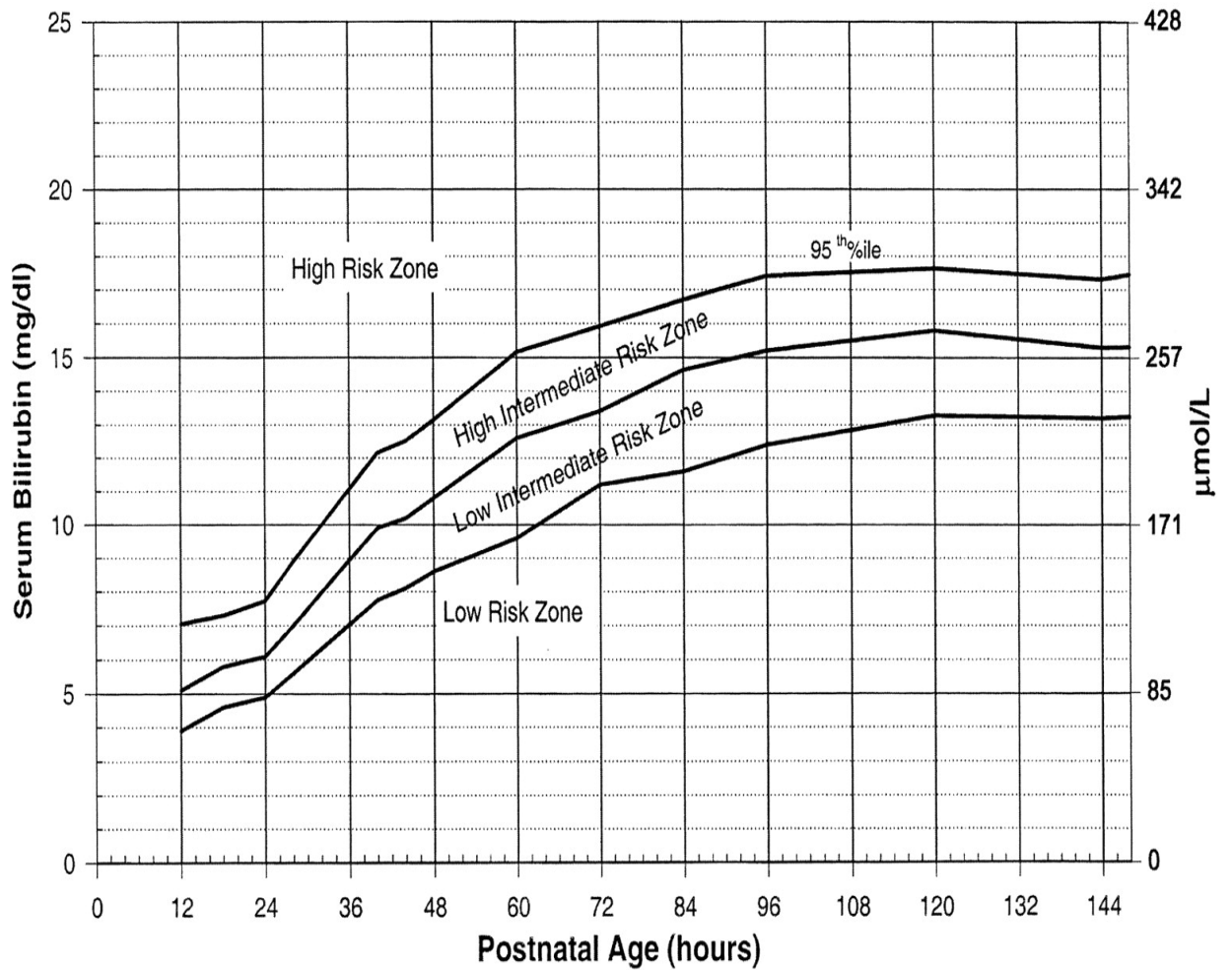
B



C



Annexe 2 : Nomogram for designation of risk in 2840 well newborns at 36 or more weeks' gestational age with birth weight of 2000 g or more or 35 or more weeks' gestational age and birth weight of 2500 g or more based on the hour-specific serum bilirubin values. (24) (40)



Annexe 4 : Fiche explicative

Bonjour,

Je m'appelle Léa, je suis étudiante sage-femme en 4ème année au chu de Nantes. Je réalise mon mémoire de fin d'études sur la corrélation entre la bilirubine sanguine et la bilirubine transcutanée chez les nouveau-nés de phototype foncé. Je suis encadrée par le Dr Cécile Boscher. Nous avons besoin de votre participation afin de récupérer les résultats nécessaires à notre étude.

Voici les deux cas de figures pour lesquels nous vous sollicitons:

(1) Lorsque vous prélevez un test de Guthrie à un nouveau-né :

Merci de prélever en plus un tube de bilirubine et de réaliser à ce moment une évaluation de la BTC (front + thorax) chez ce nouveau-né et de noter les références dans le tableau. Ensuite vous pouvez envoyer le bilan comme d'habitude, le laboratoire est prévenu de la réalisation de cette étude.

(2) Lorsque vous prélevez un tube de bilirubine à un nouveau-né en cas de suspicion clinique d'ictère:

*Merci de remplir les informations dans le tableau pour que nous puissions récupérer les résultats par la suite, celle-ci est disponible dans chaque cardex, au verso de cette feuille (ou si ce n'est pas le cas dans l'enveloppe à votre disposition dans les salles de soins)
Les nouveau-nés étant ou ayant été sous photothérapie sont exclus de cette étude.*

Les informations à remplir sur la feuille sont les suivantes:

- **Numéro de la Chambre**
- **Étiquette de la mère**
- **Étiquette du nouveau-né** (si deuxième prélèvements chez le même nouveau-né: pas besoin de recoller une étiquette, préciser le seulement dans la case)
- **Date et heure au moment du bilan sanguin**
- **Valeur de la BTC au front et au thorax au moment du bilan et l'appareil utilisé** (couleur gommette)
- **Le contexte du bilan: lors d'un dépistage d'ictère ou lors d'un test de Guthrie**
- **Quantifiez la pigmentation de la peau du nouveau-né: 0 / + / ++**
 - 0 : Peau claire peu pigmentée (peau «blanche»)
 - + : Peau intermédiaire légèrement pigmentée (peau «métisse», peau «mate»)
 - ++ : Peau foncée, fortement pigmentée (peau «noire»)

Après la sortie de l'enfant, nous vous invitons à déposer la feuille complétée dans l'enveloppe prévue à cet effet, celle-ci est disponible dans chaque salle de soin. La durée de l'étude est d'environ 1mois et demi, nous avons besoin de 250 prélèvements.

Je passerai régulièrement dans le service, n'hésiter pas à m'interpeller ou à vous adresser au Dr Boscher si vous avez des questions.

Nous vous remercions de votre participation,

Léa Bourget et Cécile Boscher.

Annexe 5 : Fiche de saisie

Etiquette mère

Etiquette NN

Renseignements relatifs à l'ictère

- Singleton : 1. Oui 2. Jumeau

- Date accouchement - Heure accouchement

- Lieu de naissance de la mère :

1. Europe/ Amérique Nord 2. Maghreb 3. Reste Afrique 4. Asie 5. Amérique Sud
6. Russie 7. Moyen-Orient

- Lieu de naissance du père :

1. Europe/ Amérique Nord 2. Maghreb 3. Reste Afrique 4. Asie 5. Amérique Sud
6. Russie 7. Moyen-Orient

- Age gestationnel - Poids de naissance.....

- Poids au moment de la BTC

- Parité (1 = premier bébé) - Antécédent d'ictère grave dans la fratrie 1. Oui 2. Non

- Sexe : 1. Garçon 2. Fille

- Mode accouchement : 1. VB spontanée 2. VB instrumentale 3. Césarienne

Instrument : 1. Forceps 2. Spatule 3. Ventouse

Bosse séro-sanguine Céphalématome (1 si présent)

- Apgar 1 min Apgar 5 min pH artériel Lactates

- Alimentation : 1. AM exclusif 2. AM mixte 3. Biberon seul

- Groupe Sg mère.....Rhésus mère (1 positif et 2 négatif)

Groupe Sg NN Rhésus NN (1 positif et 2 négatif)

Rophylac prénatal : 1. Oui 2. Non AG

Anti-D post-natal : 1. Oui 2. Non

- Coombs : 0. Négatif 1. + 2. ++ 3. +++

- Si bilan NFS effectué : taux d'hémoglobine

- Pigmentation 0. Blanc 1. + 2. ++

- Appareil utilisé JM103 1. Rouge 2. Noir - Contexte : 1.Guthrie 2.Suspicion ictère

BTC1 BS1 Date1 Heure1

BTC2 BS2 Date1 Heure1

BTC3 BS3 Date1 Heure1

BTC4 BS4 Date1 Heure1

BTC5 BS5 Date1 Heure1

Résumé

Dans le contexte actuel de résurgence de l'ictère nucléaire et de raccourcissement des durées d'hospitalisation après l'accouchement, la prévention et le dépistage de l'ictère néonatal occupent une place essentielle. Le bilirubinomètre transcutané est un outil de dépistage quotidiennement utilisé en maternité, sa corrélation avec la bilirubine sanguine totale est étroite, mais plusieurs paramètres sont susceptibles d'influencer cette corrélation.

Ce travail s'appuie sur une étude prospective réalisée dans le service de suites de couches du CHU de Nantes entre le 01/08/2013 et le 30/09/2013, mettant en évidence un impact significatif de la pigmentation du nouveau-né sur la corrélation entre la bilirubine transcutanée et la bilirubine sanguine totale, avec une tendance du bilirubinomètre JM103 à sous-estimer la bilirubine sanguine chez les nouveau-nés de pigmentation claire de 3,6 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne, et à surestimer la bilirubine sanguine chez les nouveau-nés de pigmentation intermédiaire et foncée d'en moyenne 4,8 et 39,5 $\mu\text{mol/l}$ respectivement. Chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, une surestimation de la BST par la BTc est retrouvée chez 95,6% d'entre eux, et s'élève à plus de 40 $\mu\text{mol/l}$ pour 44,4% des nouveau-nés de ce groupe. L'utilisation du bilirubinomètre JM103 possède plusieurs limites, dont une moins bonne précision dans les concentrations de bilirubine supérieures à 250 $\mu\text{mol/l}$, pour lesquelles un contrôle par prélèvement sanguin semble nécessaire.

Afin de limiter les prélèvements sanguins non nécessaires chez les nouveau-nés de pigmentation foncée, nous proposons une adaptation à la hausse des seuils de bilirubine transcutanée au delà desquels une mesure de bilirubine sanguine est indiquée.

Mots Clés :

- Bilirubinomètre transcutané
- Bilirubine sanguine totale
- Hyperbilirubinémie
- Ictère néonatal
- Pigmentation