



HAL
open science

BILIPREM: qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine chez les prématurés de moins de trente semaines d'aménorrhées

Maya Gebus

► **To cite this version:**

Maya Gebus. BILIPREM: qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine chez les prématurés de moins de trente semaines d'aménorrhées. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081624

HAL Id: dumas-01081624

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081624>

Submitted on 10 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE 2014

N°

**QUALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MESURE
TRANSCUTANEE DE LA BILIRUBINE CHEZ LES
PREMATURES DE MOINS DE 30 SEMAINES
D'AMENORRHEE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Maya GEBUS

Née le 08 mai 1986 à Saint Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble*
Le 05 novembre 2014

Devant le jury composé de:

Madame le Docteur Rubio
Monsieur le Professeur Debillon
Monsieur le Professeur Plantaz
Monsieur le Professeur Faure

Directrice de thèse
Président du jury
Juge
Juge

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Remerciements

A Monsieur le Professeur DEBILLON

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez recevoir ma plus profonde gratitude. Merci pour votre investissement et votre pédagogie tout au long de notre internat.

A Monsieur le Professeur PLANTAZ

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Soyez assuré de toute mon admiration et de mon profond respect. Je vous remercie profondément pour votre aide et votre soutien concernant mon mémoire de DES.

A Monsieur le Professeur FAURE

Pour l'honneur que vous me faites en participant à mon jury de thèse et en acceptant de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur RUBIO

Tu as accepté de m'encadrer dans ce travail et je t'en suis infiniment reconnaissante. Je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien et tout le travail que tu as fourni. J'appréciais déjà beaucoup le médecin et la personne. Grâce à cette thèse, j'ai découvert une pédagogue rigoureuse, efficace, pertinente et toujours de bonne humeur. Ne changes rien, j'espère un jour te ressembler.

A Anne EGO

Pour ta précieuse aide tout au long de ma thèse. J'ai beaucoup appris grâce à toi concernant la rédaction d'un protocole, les aspects réglementaires, les statistiques, la rédaction des résultats... Merci beaucoup pour ton travail.

A Céline GENTIL

Pour ton aide et tout le travail statistique qui a donné du sens à notre travail.

A tous les médecins que j'ai côtoyés durant ma formation et qui m'ont appris ce beau et passionnant métier qu'est celui de pédiatre. Une pensée particulière pour Chambéry où j'ai fait mes premiers pas et Saint Denis où je termine...

A mes parents

- Merci à vous pour avoir toujours cru en moi, m'avoir appris à suivre mes rêves et soutenir mes choix, que ça soit pour être peintre ou pédiatre... Vous m'avez transmis la passion des voyages et l'empathie...
- Man : Merci pour ton amour et ton soutien inconditionnel. Merci d'être toi : merci d'être une aussi belle personne... Merci pour m'avoir toujours aidé à grandir, évoluer et m'ouvrir l'esprit.
- Papa : Merci pour ton amour. Même si tu n'es pas la personne la plus démonstrative que je connaisse, je sais que tu es toujours là.

A Estelle et Daniel

- J'ai tellement de chance de vous avoir tous les deux... On est différents mais complémentaires. On a la chance de s'aimer et se soutenir quoi qu'il advienne.
- Estelle : de petit bout de chou à une superbe femme pleine de vie et qui sait ce qu'elle veut... Merci d'être toujours là pour moi

- Daniel : derrière la carapace se cache un frère sur qui je peux toujours compter. Merci de m'avoir aidé pour la thèse : merci pour ta patience devant le trio « moi + informatique + maths » ;)

A Romain

Merci pour l'amour et la complicité qu'on partage... Je suis heureuse de construire chaque jour une histoire plus belle, plus forte et de partager cette expérience au bout du monde avec toi. Merci pour ton amour et ton soutien sans faille (même avec la pile électrique de ces derniers mois ;) Merci beaucoup pour toute ton aide (mémoire, thèse et le quotidien...) je te revaudrai ça bientôt quand ça sera ton tour ;)

A mes grands-parents

A Safta débordante d'amour...

A Papi qui a toujours été « tellement fier d'avoir une petite infirmière dans la famille »

A Mamie, qui m'a transmis l'amour de la lecture...

A ma famille,

- A Jean-Claude et Marc, je suis heureuse de vous avoir dans ma vie...
- A mes oncles et tantes, avec une pensée pour Gila, Nissan et Galia, Simcha et Marcus, Francis et Daphnée, Patrick et Julia...
- Aux cousins-cousines, notamment Yoni, Dan, Keren, Amit, Tamar et Roi...
- Merci à Nadine, pour ton sourire et ta bonne humeur... Merci à Guy pour ton soutien et ton humour... Merci à Anne-Laure pétillante, drôle, bonne cuisinière. Félicitation pour ton diplôme ! Merci à Nénette pour ta douceur et ta sagesse et merci à Romain (et son appétit ;) Merci à toute la famille pour m'avoir accueillie les bras ouverts...
- Merci à Nicole pour ta gentillesse

A mes amis du lycée,

Merci d'être toujours là pour moi pour partager les bons moments et les épreuves...

- Merci à Dod pour notre amitié sans failles depuis le lycée... Tu es une belle personne et j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie. Merci de m'avoir accordé ta confiance pour Mathis, merci à Agut, vous avez bien bossé ;)
- Merci à Sarah pour notre amitié, pour ta bonne humeur, ta simplicité, ton soutien et ton accueil au château...Merci d'avoir essayé de m'apprendre la mode sans t'arracher les cheveux devant le jupe-basket ;)
- Merci à Sarah pour toutes les valeurs qu'on partage, pour être une amie drôle et fidèle... Même à distance, on reste proches. Merci pour ton aide sur les résumés en anglais ;)
- Merci à Delph pour ton amour, ta gentillesse, ta capacité à te remettre en question... tu es quelqu'un de bien qu'on a la chance de connaître.
Merci à toi et Flo de nous initier au vin ;)
- Merci et bravo à Maité, tu es celle qui a le plus évolué. Si on m'avait dit que celle qui ne parlait pas anglais irai vivre en Angleterre, serait bilingue et bientôt mariée... Félicitations !!!
- Merci à Cryan pour croire au pouvoir des cheveux et du rhum arrangé (le premier pote à être venu me voir à La Réunion)
- Merci aux globis, Jon, Bobob, Gluglu et Claire....

A mes amis de toujours Christelle et Alex, que des bons souvenirs...

A mes amis du collège Nathalie pour tout ce qu'on a vécu, je serai toujours là, Juju, Nasta, Coline, Fanny...

Merci à mes amis de médecine depuis les bancs de la P1

- Pedro, pour tous les moments passés ensemble, depuis Jean-Roger, les révisions au chalet sous la neige, sans eau chaude, les soirées, les vacances, la 6^{ème} année, la salle, le concierge... tellement d'amour mais si peu de câlins... et toujours ta voix nasillarde, félicitations papa !
- Amé, une coupine avec de l'humour, de l'amour, de la bonne humeur, du caractère... parfaite, et maintenant maman, félicitations !! Merci pour tous les moments qu'on a partagé (goûters, apéros, sport, vacances) (prononcez vaacaances et chaaampion ;)
- Mérome, toujours là, toujours motivé, toujours le sourire, bon cuisto, le seul qui ne fuit pas devant les conversations de filles : bravo ! Merci pour tous ces bons moments.. bises à Manon
- Fixou, merci pour ton soutien, ton humour, ta franchise, tes câlins, ton accueil au château... et merci pour « les copains » un peu de distraction au quotidien ;)
- Looloo, tu sais à quel point tu comptes ! On sera toujours là l'une pour l'autre... et ça fait plaisir d'avoir une amie qui a bon gout... On peut tout partager (ou presque ;) musique, soirée, bouffe, films, voyages, vacances, révisions...
- Alix, tu es tellement une amie sur qui on peut compter... une superwomen qui arrive à tout gérer et toujours avec sincérité. Ça fait un bail depuis notre rencontre (le bocal de cornichon dans la gueule ;), les P1, les révisions dans le sud, la médecine, notre première garde en pédiatrie, l'internat, Arnaud, tes filles...
- Lisa, une amie fidèle, intéressante, toujours souriante et qui croque la vie... Merci pour tous ces bons moments.. Merci pour ta visite et merci beaucoup pour ta relecture de ma thèse et mon mémoire.

Merci à tous les copains pour les bons moments partagés :

- les vacances : la Corse, l'Espagne, Beauduc...
- les voyages : Mada, Equateur, Marie Galante, Philippines...
- les soirées : au Cham, au Sono, à Lyon, les soirées internats, les cols de l'épine, les fériums, les CRITS, les crémaillères pleines de confettis, les apéros-bouffes...
- le ski, les barbeuk chez Thib, les apéros au 1900 ou au callag...

- Flo et Amé, je suis heureuse de vous connaître et vous souhaite tout le bonheur pour la suite (qui va arriver très vite ;)
- Piwai et Marisa, bien hâte que vous nous rejoignez à La Réunion
- Delph et Jerem (on se voit bientôt au soleil)
- Dams, Thib l'œuf, Mueno, Antho et Iana, Négro, Audrey La Rousse, Julia
- Ali et Liza, Bapt et Sophie, Mat et Sandra, Yo, Julio et Rhina, Manon, Mélissa,
- Rob, Caro et Ju: félicitations, Talmit et Nancy, Benjo.

Les copains de la salle, que des bons moments pendant cette 6^{ème} année :

Les goûters, les craquages, les siestes, les blagues, notre magnifique porte...

- Merci à Fab pour cette amitié entière, parfois explosive
- Chef Courade, son humour et sa bonne humeur
- Clem et son QI surdimensionné sans en avoir l'air
- Clairette sa douceur, et ses « mais quoi ? »
- Cyril, toujours là pour les autres et pour faire des conneries « feuille deb' »

Merci à Quentin, tu es le meilleur coloc et un super ami !! Merci à Flo

Les copains de promo et de vacances en France dans le Lubéron, en Guadeloupe, au ski ou en Croatie...vous êtes au top !! Que des bons souvenirs en escalade, à la natation, au ski, les soirées Poker ou Bang, les soirées, les conneries, les bonnes bouffes...

- Amel et sa personnalité entière que j'adore
- Jean-Nad la sportive
- Marion et son éternel sourire
- Marinette, drôle autant dans la vie qu'en pédiatrie
- Yannou et les bonnes soirées partagées
- Willou, ses blagues très fines et sa chartreuse
- Kantcheff, mon pote bourru de la montagne
- Larry the best
- Julie, toujours décalée et de bonne humeur
- Thib, ses blagues et sa mythomanie ;)
- Thom et sa gentillesse
- Bébert et Elie, notre premier couple marié : félicitations !
- Marco et marie
- Elise La Rousse
- Baptiste et Clara, parents et mariés : félicitations !

Merci à la famille Picard,

- Merci à Pich pour nos premiers pas ensemble dans la vie et dans la médecine, merci pour tout ce qu'on a partagé.
- Merci à Marie, une deuxième petite sœur qui a tellement grandi: de jeune fille sportive à femme indépendante qui part en Erasmus et future médecin, bravo !
- Merci à Jacques qui a toujours été là pour moi...
- Merci à Nadette, j'ai beaucoup de chance de t'avoir eu dans ma vie. Ta force reste un modèle à suivre !

Merci à tous mes co-internes

Cécile pour cette belle amitié depuis le début de l'internat...

Marie, Adèle, Morgane, Quentin, Julie...

Merci à celles qui m'ont connue avec des cernes jusqu'aux genoux ces mois-ci et malgré la fatigue, travailler avec vous a été un plaisir : Claire, Adela, Yaël et Emmanuelle

Merci aux collocs de la Réunion :

C'était vraiment cool de partager ces 6 mois avec vous... même les 3 derniers mois quand je vivais dans ma chambre ;)

- Sarah, merci pour tes conseils, ton dynamisme et ta bonne humeur
- Cyril, merci pour tes blagues, tes recettes et tes dégust' de thé
- Alice, merci pour ton humour, ton rougail saucisse et « mi coz creol, mi aim a ou »
- Maxime, le ½ coloc, merci pour ton grain de folie...

Merci aux autres copains de La Réunion:

Sophie (trop contente de t'avoir retrouvée ici), Jeanne, Lauren, Mino, Ludo...

Liste des abréviations

AG : âge gestationnel

B_{Tc} : mesure transcutanée de la bilirubine

BS : bilirubine sanguine

CCTIRS : comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

CECIC : comité d'éthique des centres d'investigation clinique

CHR : centre hospitalier régional

CHU : centre hospitalo-universitaire

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

FP : faux positifs

HPLC : chromatographie liquide à haute pression

MAP : menace d'accouchement prématuré

OR : odds ratio

RCIU : retard de croissance intra utérin

RVP : rapport de vraisemblance positif

RVN : rapport de vraisemblance négatif

SA : semaines d'aménorrhée

SB : serum bilirubin

TcB : transcutaneous bilirubinometry

VB : voie basse

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Sommaire

1. INTRODUCTION	13
2. MATERIEL ET METHODES	15
2.1. POPULATION D'ETUDE	15
2.1.1. Critères d'inclusion	
2.1.2. Critères d'exclusion	
2.2. METHODES	15
2.2.1. Protocole	
2.2.2. Bilirubinémie sanguine	
2.2.3. Bilirubinémie estimée par le BiliChek®	
2.2.3. Données étudiées	
2.3. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES	18
2.4. ANALYSE STATISTIQUE	18
3. RESULTATS	20
3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE	16
3.2. QUALITES DIAGNOSTIQUES DE L'ESTIMATION DE LA BILIRUBINEMIE PAR BILICHEK®	22
3.2.1. Analyse des qualités diagnostiques de laBTc	
3.2.2. Corrélation entre BS et BTc	
3.2.3. Caractéristiques des faux négatifs	
3.3. FACTEURS FAVORISANT LES FAUX POSITIFS AVEC LA BT	26
3.3.1. Analyse univariée	
3.3.2. Analyse multivariée	
3.4. PRELEVEMENTS SANGUINS EVITABLES	27

4. DISCUSSION	28
4.1. PRINCIPAUX RESULTATS	28
4.2. DISCUSSION DES RESULTATS AUX VUES DE LA LITTERATURE	28
4.3. ASPECTS MEDICO-ECONOMIQUES	31
4.4. LIMITES DE L'ETUDE	31
5. CONCLUSION	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
ANNEXES	36

**QUALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MESURE
TRANSCUTANEE DE LA BILIRUBINE CHEZ LES
PREMATURES DE MOINS DE 30 SEMAINES
D'AMENORRHEE**

Titre court: BILIPREM

**Reliability of transcutaneous bilirubinometry in preterm newborns
of gestational age < 30 weeks**

M.Gebus^{1,2}, C.Epiard^{1,2}, A.Rubio^{2,3,4}, A.Ego⁵, C.Genty⁵, M.Deiber⁶, S.Samperiz⁷,
T.Debillon^{1,2}

1. Clinique Universitaire de Médecine Néonatale et Réanimation Pédiatrique, CHU de Grenoble, CS217, F-38000 Grenoble, France
2. Université Joseph Fourier, F-38000 Grenoble, France
3. Clinique Universitaire de Pédiatrie, CHU de Grenoble, F-38000 Grenoble, France
4. INSERM, U836, F-38000 Grenoble, France
5. INSERM, CIC003, F-38000 Grenoble – France
6. Service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale, CH de Chambéry, F-73000 Chambéry, France
7. Service de Réanimation Néonatale et Infantile, CHU Felix Guyon de la Réunion, F-97400 Saint-Denis, France

Résumé

Chez le nouveau-né à terme, la mesure transcutanée de la bilirubine (BTc) dans le dépistage des ictères néonataux est bien corrélée avec la bilirubine sanguine (BS), mais son utilisation chez le grand prématuré reste moins connue.

Objectif: Etudier les qualités diagnostiques de la BTc dans le diagnostic de l'ictère néonatal chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 semaines d'aménorrhée (SA), dans les 15 premiers jours de vie.

Méthode: Il s'agit d'une étude prospective multicentrique. Une mesure de BTc par BiliChek® fut associée à chaque BS chez 167 patients d'âge gestationnel < 30SA. Le diagnostic d'ictère néonatal était défini selon les courbes NICE. Les qualités diagnostiques de la BTc ont été analysées. Les facteurs associés à une discordance entre BTc et BS ont été recherchés.

Résultats: 167 enfants ont été inclus, et 481 mesures analysées. L'âge gestationnel moyen était de 27,6 SA \pm 1,6 SA. BS et BTc étaient significativement corrélées ($r=0,807$; $p<0,0001$). La BTc surévaluait la BS de 44 μ mol/l en moyenne. La sensibilité de la BTc était de 96% et la valeur prédictive négative (VPN) de 98% pour l'indication de photothérapie. La réalisation d'une BS uniquement en cas de BTc supérieure au seuil de photothérapie permettrait, sur notre population, de diminuer le nombre de dosages de bilirubinémie de 55%.

Discussion et conclusion : Chez le nouveau-né prématuré <30SA, une valeur de BTc ne suffit pas à poser l'indication de photothérapie. Toutefois, du fait de son excellente sensibilité et VPN, une BTc inférieure aux seuils de photothérapie pourrait permettre d'éliminer l'indication de bilan sanguin et de traitement, comme c'est le cas chez le nouveau-né à terme.

Abstract

In full-term newborns, transcutaneous estimation of serum bilirubin (SB) is reliable. However this method has not been validated in very preterm infants.

Aim: Our objective was to investigate the accuracy of transcutaneous bilirubinometry (TcB) in preterm newborns with a gestational age (GA) < 30 weeks.

Methods: This prospective multicenter study included 167 preterm neonates with a GA < 30 weeks in three neonatal intensive-care units. Total SB determination was combined with TcB measurement with a BiliChek® analyser. Differences between the two results were related to several clinical data (gender, GA, modus of delivery, cause of premature birth, low birth weight, skin colour, phototherapy, infection, mode of ventilation and concomitant treatments).

Results: One hundred and sixty seven newborns were included; 481 pairs of TcB-SB were analysed. Mean GA was 27.6 ± 1.6 weeks (extremes 24-29.9) and mean birth weight was 985 ± 248 g. There was a significant correlation between TcB and SB ($r=0.807$; $p<0.0001$). TcB overestimated SB by $44\mu\text{mol/l}$ on average. TcB had a 96% sensitivity and a negative predictive value (NPV) of 98%. The specificity was 58% and positive predictive values 38%. The analysis was then subdivided in three periods: day1-day3, day4-day7, and day8-day15. The NPV was greater than 95% at all times (100%, 96% and 99% respectively). TcB sensibility was maximal on the first period (100%). TcB-SB discordance for establishing the indication of phototherapy was significantly greater during the first two periods (46% and 40%) than during the third period (19%). No risk factor was significantly associated with TcB-SB discordance throughout the 3 periods. By limiting the BS dosages to the cases of positive TcB results, the number of blood samples could be reduced by 55% overall, and by 80% on the third period.

Discussion: TcB value was not sufficient to establish an indication for phototherapy but a TcB under the phototherapy limit had a very strong NPV and could warrant the absence of

requirement for blood sampling.

Conclusion: In preterm newborns <30 weeks of GA, TcB correlation with SB is good, with a tendency of BS overestimation by TcB. Due to its excellent sensibility and NPV, a TcB under the phototherapy threshold could eliminate the indication for blood sampling and treatment, as is actually the case for term newborns.

1. INTRODUCTION

L'ictère à bilirubine non conjuguée a une incidence très élevée chez les prématurés, jusqu'à 90% [1–3]. Il est lié à la fois à un excès de production dû à une durée de vie plus brève des globules rouges, et à un défaut de captation et de conjugaison dû à l'immaturation hépatique [4,5]. La bilirubine provient de la dégradation des globules rouges et doit normalement subir une conjugaison hépatique afin d'être éliminée dans le tube digestif et les selles.

En l'absence de conjugaison, elle s'accumule dans le sang et provoque un ictère. Les molécules de bilirubine non conjuguée sont neurotoxiques, surtout chez les enfants prématurés où l'extravasation cérébrale est augmentée par l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique. Le risque est l'ictère nucléaire (atteinte des noyaux gris centraux par la bilirubine non conjuguée) avec des séquelles visuelles, auditives ou à type d'infirmité motrice et cérébrale [6]. Le traitement de l'ictère à bilirubine non conjuguée repose sur la photothérapie (ou l'exsanguino-transfusion en cas d'ictère menaçant).

Une mesure fiable du taux sanguin de bilirubine est donc nécessaire pour le diagnostic et le traitement de l'ictère néonatal. La méthode de référence est la détermination du taux de bilirubine sanguine (BS). L'ictère étant souvent prolongé et récidivant, il entraîne la répétition de prélèvements sanguins. Ces gestes douloureux conduisent à une déplétion sanguine non négligeable et exposent l'enfant à un risque infectieux. La mesure transcutanée du taux de bilirubine (BTc) permet d'éviter ces inconvénients. C'est une méthode non invasive, strictement indolore, sans risques et sans effets secondaires. Le résultat est instantané et permet une prise en charge plus précoce. Cette méthode est validée chez le nouveau-né à terme du fait de l'excellente corrélation entre mesure transcutanée et sanguine de la bilirubine (coefficient de corrélation entre 0,77 et 0,91 selon les études) [7–9].

Le BiliChek® (Philips, Etats-Unis) est l'un des appareils de seconde génération le plus couramment utilisé et le plus fiable pour la mesure transcutanée de la bilirubine [10–12]. Néanmoins, le principe de la corrélation BTc-BS n'est pas parfait, en particulier pour les valeurs élevées de bilirubine [13]. Les différentes études publiées chez les prématurés prouvent la fiabilité du taux obtenu par BTc lorsque le terme de naissance est supérieur à 30 SA [3,5,14,15]. Concernant les prématurés de moins de 30 SA, le nombre d'études est faible et les résultats souvent contradictoires. Une seule étude s'est intéressée exclusivement aux prématurés de moins de 30 SA et son effectif était réduit (24 patients) [16]. Il nous paraissait donc intéressant de réaliser une étude comportant exclusivement des prématurés de moins de 30 SA avec un plus grand nombre de patients.

Le but de cette étude était d'analyser les qualités diagnostiques de la mesure de la BTc par BiliChek® dans les 15 premiers jours de vie, pour les indications de photothérapie chez les grands prématurés de moins de 30 SA par rapport à la technique de référence, la mesure de la BS.

L'objectif secondaire était d'étudier les différents facteurs pouvant influencer l'erreur de mesure du BTc, estimée par l'écart entre BTc et BS.

2. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude diagnostique prospective, non interventionnelle, multicentrique dans les unités de réanimation néonatale des centres hospitalo-universitaires (CHU) de Grenoble et de Saint-Denis de la Réunion et du centre hospitalier régional (CHR) de Chambéry.

2.1. POPULATION D'ETUDE

2.1.1. Critères d'inclusion

Entre mars 2013 et août 2014, les prématurés de moins de 30 SA hospitalisés en service de médecine néonatale dans les trois hôpitaux, avec une ou plusieurs indications de mesures de BS dans les 15 premiers jours de vie furent inclus.

2.2.2. Critères d'exclusion:

Les critères d'exclusion étaient le terme de naissance ≥ 30 SA, la présence d'un ictère à bilirubine conjuguée et le refus parental.

2.2. METHODE

2.2.1. Protocole

La surveillance de la BS et la prise en charge de l'ictère néonatal furent laissées à l'appréciation de l'équipe médicale et inchangées par rapport aux pratiques habituelles du service. Le pic de bilirubine physiologique chez le nouveau-né se situe vers le quatrième ou cinquième jour et régresse habituellement en deux semaines. C'est pourquoi, lorsqu'un dosage de la BS était prévu, une mesure de BTc fut automatiquement associée durant les quinze premiers jours de vie.

2.2.2. Bilirubinémie sanguine

La BS était dosée selon le principe de diazotation dans les trois laboratoires, avec mesures des taux de bilirubine par spectrophotométrie. La différence entre la bilirubine totale et la bilirubine conjuguée donne la valeur de la bilirubine non conjuguée. L'indication de photothérapie fut déterminée par la valeur de la BS selon les courbes « National Institute for Health and Clinical Excellence » déterminant le seuil de photothérapie et d'exsanguino-transfusion selon d'une part l'âge gestationnel à la naissance et d'autre part l'âge post-natal [17] (annexe 1). La photothérapie consiste à exposer la peau du bébé à une lumière de longueur d'onde spécifique qui transforme les molécules de bilirubine en dérivés hydrosolubles non toxiques. Ces dérivés sont ensuite éliminés dans les urines et le tube digestif [3,4].

2.2.3. Bilirubinémie estimée par le Bilicheck®

L'appareil de mesure utilisé au cours de l'étude était le BiliChek® (Philips, Etats-Unis). Il fonctionne par spectrophotométrie : l'appareil émet un flash lumineux et mesure sa réflexion par les tissus cutanés et sous-cutanés. La présence de pigments sous-cutanés et capillaires de bilirubine provoque l'absorption de certaines longueurs d'ondes. Ainsi, la lumière retenue est proportionnelle au taux de BS [18].

Cinq mesures successives furent réalisées au niveau du front selon les recommandations du constructeur. La valeur indiquée était la moyenne de ces mesures. Si l'enfant était traité par photothérapie, la mesure fut réalisée en zone protégée (sur le front, entre les 2 sourcils, sous le masque de protection) conformément aux recommandations.

Les résultats de la BTc donnés par l'appareil de mesure étaient enregistrés dans le cadre de l'étude, sans modification ni interprétation de la part des investigateurs. Les informations apportées par le BiliChek® ne furent pas prises en compte dans les décisions thérapeutiques.

2.2.4. Données étudiées

Pour chaque enfant, nous avons recueilli à partir du dossier médical les facteurs décrits dans la littérature comme ayant une influence sur l'imprécision de la BTc [3,16,19,22] (annexe 2).

- âge gestationnel (en semaines d'aménorrhées)
- sexe (féminin/masculin)
- poids de naissance (en grammes)
- retard de croissance intra-utérin (RCIU) défini selon un poids inférieur au troisième percentile selon les courbes Audipog (oui/non) (annexe 3) [19]
- cause de la prématurité [grossesse multiple, étiologie vasculo-placentaire, pathologie infectieuse, RCIU, menace d'accouchement prématuré (MAP)]
- mode d'accouchement (accouchement par voie basse non instrumentale/extraction instrumentale = forceps ou ventouse/césarienne)
- phototype (clair/foncé/intermédiaire)
- hémoglobine à la naissance (en grammes/l)
- infection materno-fœtale (prouvée, définie par la présence de germes dans la placentoculture ou dans les hémocultures, associée à un syndrome inflammatoire biologique / suspectée / absence d'infection materno-fœtale)
- âge post natal (en jours de vie et en heures de vie)
- poids du jour (en grammes)
- mode de ventilation (ventilation mécanique/ventilation non invasive/oxygénothérapie nasale /absence de support ventilatoire)
- photothérapie (enfant traité ou non par photothérapie pendant les 12 dernières heures)
- antibiothérapie (céfotaxime/amoxicilline/aminoside/vancomycine/autre antibiotique/absence d'antibiothérapie)
- état cutané de la zone de réalisation de la BTc (bon/mauvais)

- natrémie au moment de la mesure (en mmol/l)
- administration d'amines (oui/non)
- facilité de réalisation de la mesure par BiliChek® (oui/non)

2.3. ASPECTS REGLEMENTAIRES ET ETHIQUES

Ce protocole d'étude a bénéficié des avis favorables du comité d'éthique des centres d'investigation clinique de l'inter région Rhône-Alpes Auvergne (CECIC) le 06/02/2013, du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) le 10/04/2014 et de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) le 03/10/2014 (annexes 4-6). Un formulaire d'information et de non opposition a été rédigé et présenté aux parents afin d'expliquer l'étude (annexe 7).

2.4. ANALYSES STATISTIQUES

L'estimation du nombre de sujets de l'étude a été déterminée en fonction de l'estimation attendue de la sensibilité du BiliChek®. En effet, les erreurs possibles étaient de deux types : indication de photothérapie par excès parmi les enfants ne nécessitant pas de photothérapie [faux positifs (FP)] et absence d'indication parmi les enfants devant être traités (faux négatifs). Un maximum d'importance a été accordé à la sensibilité car ne pas identifier un enfant à traiter par photothérapie représente un risque majeur. C'est pourquoi nous avons défini à l'avance la BTc comme un bon outil diagnostique si le taux de faux négatifs était $< 5\%$, soit une sensibilité de 95% . Cent enfants nécessitant une photothérapie (« sujets malades ») sont nécessaires pour estimer une sensibilité de 95% avec une précision raisonnable de $\pm 4\%$ [intervalle de confiance à 95% (91-99%)]. Sachant que la proportion de ces enfants parmi les nouveau-nés de moins de 30 SA est estimée à 85% à la naissance à 40% à 15 jours de vie, le nombre de 150 inclusions a été retenu. Le groupe des enfants ayant besoin d'une photothérapie était estimé de 128 à 60

enfants entre la naissance et J15, correspondant à une estimation de la sensibilité variant de la naissance à J15 de (90-98%) à (85-99%).

Trois périodes distinctes ont été définies pour décrire les qualités diagnostiques du BiliChek® au cours du temps : de la naissance à J3, de J4 à J7, et de J8 à J15. Les dates des mesures réalisées chez chaque enfant n'étant pas standardisées, une mesure par enfant et par intervalle a été retenue. Le choix de cette mesure a été fait selon une règle de décision :

- Entre la naissance et J3, la mesure à J2 a été sélectionnée puis à défaut celle de J1, puis celle de J2.
- Entre J4 et J7, la mesure à J5 a été sélectionnée, puis à défaut celle de J4, puis celle de J6, puis celle de J7.
- Entre J8 et J15, la mesure à J11 a été sélectionnée, puis à défaut la mesure la plus proche de J11, en alternant mesure du jour précédent ou du jour suivant.

En cas de double mesure un même jour, la première mesure a été retenue. Les qualités diagnostiques de la BTc par rapport à la BS sont présentées par les descripteurs usuels et leurs intervalle de confiance 95%: sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) puis par les rapports de vraisemblance positifs (RVP) et négatifs (RVN).

La corrélation entre mesures de BS et BTc a été analysée, et exprimée par un modèle de régression linéaire.

Enfin, nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée du rôle des facteurs associés à la discordance des mesures. Un modèle de régression logistique multi-niveaux a été adopté de manière à tenir compte de la multiplication des mesures pour un même patient. Un modèle descendant a été utilisé en retenant les facteurs associés à la discordance avec un risque de première espèce « $p < 0,20$ ».

Les variables quantitatives sont présentées par la moyenne et l'écart-type et les variables qualitatives par l'effectif et le pourcentage. Les données ont été analysées avec le logiciel

STATA 13.0 (StataCorp, College Station, Texas). Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

3. RESULTATS

3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

Cent soixante-sept patients ont été inclus, entre mars 2013 et août 2014, dans les services de réanimation néonatale des CHU de Grenoble et de Saint Denis à la Réunion et dans le CHR de Chambéry. Nous avons obtenu un total de 481 mesures BTc-BS avec une moyenne de $3 \pm 1,4$ mesures par patient (extrêmes : 1-9). L'âge gestationnel moyen était de $27,6 \pm 1,6$ SA (extrêmes : 24-29,9 SA). Le poids de naissance moyen était de 985 ± 248 g (extrêmes : 470-1615g). Les effectifs d'enfants ayant eu au moins une mesure de BS et BTc au cours des 3 périodes étaient successivement de 113 entre la naissance et J3, 132 entre J4 et J7, et 90 entre J8 et J15. Tous les enfants ont présenté au moins une fois dans les 15 premiers jours de vie un ictère nécessitant de la photothérapie. L'analyse par période retrouve 52% d'ictère entre la naissance et J3, 16% entre J4 et J7 et 2% entre J8 et J15. Aucun n'a présenté d'ictère menaçant ni nécessité d'exsanguino-transfusion. Tous les patients ont bénéficié d'un support ventilatoire (invasif ou non invasif). Treize patients sont décédés au cours de leur hospitalisation en réanimation néonatale. Les caractéristiques de la population d'étude sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

	N=167 patients
Sexe masculin	97 (58,1%)
AG moyen (en SA)	27,6 (+/- 1,6)
AG en classes	
[24-26]	29 (17,4%)
[26-28]	55 (32,9%)
[28-30]	83 (49,7%)
Poids de naissance moyen (en grammes)	985 (+/- 248)
Poids de naissance en classes	
< 1000g	91 (54,5%)
≥ 1000g	76 (45,5%)
RCIU	13 (7,8%)
Étiologie prématurité	
MAP	84 (50,3%)
Vasculo-placentaire	39 (23,4%)
Pathologie infectieuse	17 (10,2%)
Grossesse multiple	15 (9,0%)
RCIU	12 (7,2%)
Mode accouchement	
VB	53 (31,7%)
VB + instrument	1 (0,6%)
Césarienne	113 (67,7%)
Hb naissance (en g/l)	152 (+/- 24)
Phototype	
Clair	127 (76,0%)
Intermédiaire	37 (22,2%)
Foncé	3 (1,8%)
Infection materno-fœtale	
Non	96 (57,5%)
Suspectée	57 (34,1%)
Prouvée	14 (8,4%)
Indication de photothérapie	
Entre naissance et J3 (n=113)	59 (52,2%)
Entre J4 et J7 (n=132)	21 (15,9%)
Entre J7 et J15 (n=90)	2 (2,2%)
Décès	13 (7,8%)

3.2. QUALITES DIAGNOSTIQUES DE L'ESTIMATION DE LA BILIRUBINEMIE PAR BILICHEK®

3.2.1. Analyse des qualités diagnostiques de la BTc

Une seule mesure a été retenue par patient pour chacune des trois périodes de temps J1-J3, J4-J7 et J8-J15. Cent treize patients avaient au moins une mesure entre J1 et J3, 132 patients avaient au moins une mesure entre J4 et J7 et enfin 90 patients avaient au moins une mesure entre J8 et J15.

Période n° 1 : J1 à J3

Durant cette période, la BS classait comme positifs 59 patients sur 113 (soit 52,2%). La BTc classait comme positifs 106 patients sur 113 (soit 93,8%). La sensibilité était de 100% [93,9-100], la spécificité de 13% [5,4-24,9] soit un taux de FP de 87%. Le RVP était de 1,15 [1,04-1,3] et le RVN de 0. La VPP était de 55,7% [45,7-65,3] et la VPN de 100% [59-100].

Période n° 2 : J4 à J7

Durant cette période, la BS classait comme positifs 21 patients sur 132 (soit 15,9%), la BTc 66 patients sur 132 (soit 50%). La sensibilité de la BTc était de 85,7% [63,7-97], la spécificité de 56,8% [47-66,1], le taux de FP 43,2%. Le RVP était de 2 [1,5-2,6] et le RVN de 0,3 [0,1-0,7]. La VPP était de 27,3% [17-39,6] et la VPN de 95,5% [87,3-99,1].

Période n° 3 : J8 à J15

Durant cette période, la BS classait comme positifs deux patients sur 90 (soit 2,2%) et la BTc 18 patients sur 113 (soit 20%). La sensibilité de la BTc était de 50% [1,3-98,7], la spécificité de 80,7% [70,9-88,3], le taux de FP 19,3%. Le RVP était de 2,6 [0,6-11] et le RVN de 0,6 [0,2-2,5]. La VPP était de 5,6% [0,1-27,3] et la VPN de 98,6% [92,5-100].

Nous avons réalisé un modèle de régression linéaire en proposant de soustraire $30\mu\text{mol/l}$ à la valeur de la BTc. Cette BTc modifiée classait alors comme positifs neuf patients. La spécificité augmentait à 91% et la VPP à 11 %, sans modification de la sensibilité et de la VPN.

3.2.2. Corrélation entre BS et BTc

En prenant en compte l'ensemble des 481 mesures, les valeurs de la BTc étaient fortement corrélées à celles de la BS ($r=0,807$ avec un intervalle de confiance à 95% de $0,773-0,836$; $p<0,0001$) (Fig. 1). La relation entre BTc et BS peut être exprimée et est d'allure linéaire, avec une surestimation des valeurs de BTc par rapport aux valeurs de la BS. En conséquence, la BTc était supérieure à la BS pour 431 des 481 mesures (89,6%) et inférieure dans seulement 47 cas (9,8%). La BS était supérieure au seuil de photothérapie (classée comme positive et posant l'indication de photothérapie) 104 fois soit dans 21,6% des mesures, alors que la BTc l'était 266 fois soit dans 55,3% des mesures.

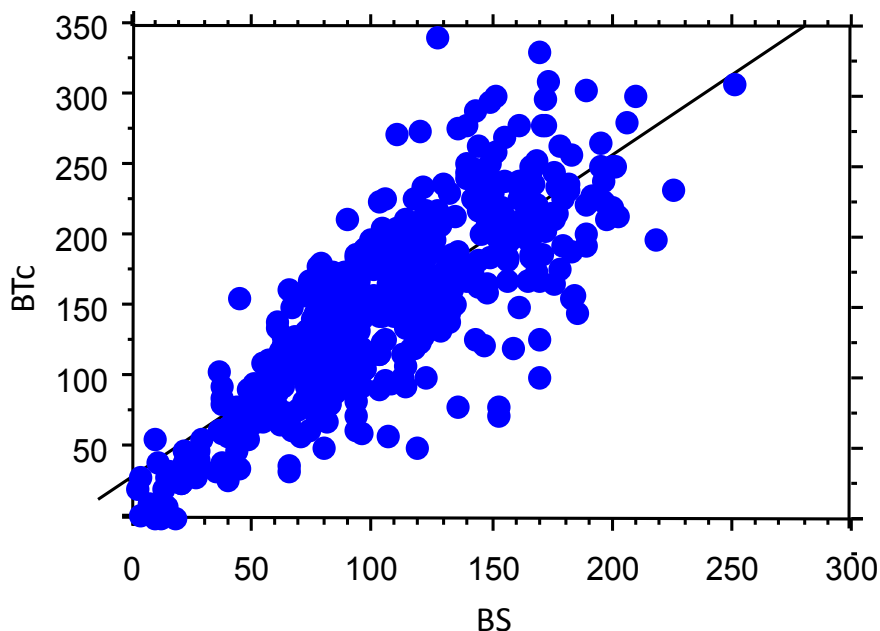


Fig. 1. Corrélation entre les valeurs de BTc et de BS ($\mu\text{mol/l}$)

L'analyse de la différence entre BS et BTc montrait en moyenne que la BTc surestimait la BS de 44 $\mu\text{mol/l}$ (extrêmes : 3-162) (Fig. 2).

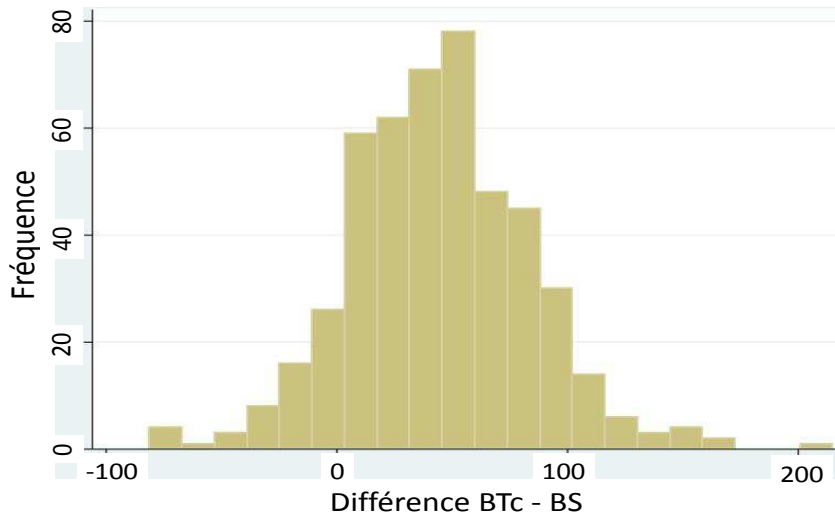


Fig. 2. Histogramme pour la différence BTc-BS ($\mu\text{mol/l}$)

L'écart entre BTc et BS était d'autant plus important que la valeur de la BS était élevée ($p=0,0002$) (Fig. 3).

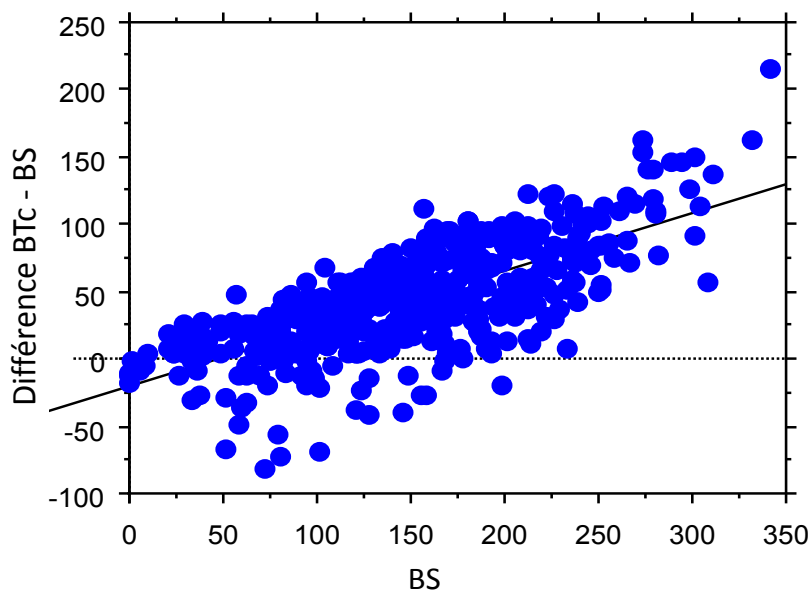


Fig. 3. Corrélation entre la différence BTc-BS et la BS ($\mu\text{mol/l}$)

Il existait une corrélation inversive significative entre l'âge post-natal et la différence BTc-BS ($p < 0,0001$). Le pourcentage de discordance entre BS et BTc pour l'indication de photothérapie diminuait également avec l'âge ; il était de 44% au cours de la période 1 (J1-J3), de 40% au cours de la période 2 (J4-J7) et de 19% au cours de la période 3 (J8-J15). La moyenne de la différence entre BTc et BS était de $61 \pm 37 \mu\text{mol/l}$ pour les 113 patients de la période 1, de $42 \pm 41 \mu\text{mol/l}$ pour les 132 patients de la période 2 et de $30 \pm 31 \mu\text{mol/l}$ pour les 90 patients de la période 3.

3.2.3. Caractéristiques des faux négatifs (enfants non identifiés par la BTc mais nécessitant une photothérapie)

Quatre patients ont été classés comme faux négatifs avec la BTc (valeur de BTc inférieure au seuil de photothérapie alors que la BS était supérieure). Il s'agissait de trois patients de sexe féminin et un de sexe masculin, dont l'âge gestationnel moyen était de 27,2 SA (24,4-29,3 SA) et de poids moyen de 933g (640-1450g). Un enfant avait été inclus à Chambéry et les trois autres sur le CHU de la Réunion. Aucun de ces patients ne présentait de RCIU. L'étiologie de la prématurité était vasculo-placentaire chez trois patients et une MAP sans autre étiologie chez un patient. Deux de ces patients sont nés par voie basse et deux par césarienne. Trois patients étaient de phototype clair et un de phototype intermédiaire. Aucun des enfants n'avait présenté d'infection materno-fœtale. Les quatre enfants avaient bénéficié de photothérapie dans les 12 heures précédant la mesure. Le dosage a été fait à J4 pour deux patients, à J5 pour un patient et J8 pour un patient. Les valeurs de BS correspondantes étaient de $173 \pm 8 \mu\text{mol/l}$ (153-186) et très inférieures au seuil neurotoxique. Dans trois cas sur quatre, la réalisation du BiliChek® avait été facile, et dans tous les cas l'état cutané avait été jugé comme bon. Parmi ces quatre patients, deux enfants ont eu d'autres mesures que celle qui était faux négatif et dont les

résultats étaient soit « vrai positif » soit « faux positif ». On note que deux des quatre patients sont décédés lors de l'étude.

3.3. FACTEURS FAVORISANT LES FAUX POSITIFS AVEC LA BTC

3.3.1. Analyse univariée

Parmi les résultats discordants observés parmi les 481 mesures, seules quatre étaient des faux négatifs. Nous avons préféré exclure ces quatre mesures pour analyser les facteurs associés à l'obtention d'un FP avec la BTc. Les performances de la BTc variant selon les périodes de temps étudiées, le facteur période a été inclus dans l'analyse. L'OR associé à la survenue d'un FP était de 0,8 [0,5-1,3] en période 2, et de 0,3 [0,2-0,5] en période 3, versus la période 1. Les périodes 1 et 2 ont donc été associées.

Pour chaque facteur de risque présumé de discordance entre BTc et BS, l'analyse univariée incluait facteur considéré et période de temps, avec une recherche d'interaction entre période et facteur.

Au total, seuls le mode d'accouchement, la présence d'une infection materno-fœtale ainsi que l'âge gestationnel semblaient avoir une influence significative sur l'obtention d'un faux positif. Mais cette influence ne peut être exprimée globalement dans les 15 premiers jours de vie, dans la mesure où une interaction significative existait entre ces facteurs et la période.

Age gestationnel :

En prenant comme âge gestationnel de référence les 24-25SA, les enfants nés à 28-29SA avaient un excès de risque d'avoir un résultat FP de 2,16 [1,11-4,20] en périodes 1 et 2 jusqu'à la fin de la première semaine de vie, alors qu'il n'existait pas de différence entre les 24-25 et les 26-27SA. Par contre, en période 3, l'AG n'était pas associé à la survenue de FP.

Mode d'accouchement :

En périodes 1 et 2, la césarienne était associée à un excès de faux positifs (OR 1,79 [1,09-2.95]), alors qu'en période 3, l'effet était inverse OR 0,34 [0,10-1.167].

Infection materno-foetale :

En périodes 1 et 2, les enfants avec présence ou suspicion d'une IMF semblaient moins exposés au risque d'avoir un FP (OR 0,55 [0,35-0,88], alors que cet effet « protecteur » s'inversait dans la 2ème semaine de vie (OR 5,52 [1,44-21,12]).

3.3.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, aucun facteur n'était significativement associé à un risque de discordance entre BTc et BS.

3.4. PRELEVEMENTS SANGUINS EVITABLES

La BTc était inférieure au seuil de photothérapie 266 fois (sur les 481 mesures soit dans 55,3% des cas), avec seulement quatre cas de faux négatifs et une sensibilité variant de 100% [93,9-100] dans les premiers jours de vie à 50% [1,3-98,7] dans la deuxième semaine de vie. Cette moins bonne sensibilité à distance de la naissance est à pondérer par la fréquence moindre des indications de photothérapie (n=2) durant cette deuxième période. Par ailleurs, la VPN reste très élevée en période 1, 2 et 3 : 100% [59-100], 95,5% [87,3-99,1] et 98,6% [92,5-100]. La stratégie consistant à ne réaliser une BS qu'en cas de BTc élevée pourrait être proposée. Dans la période 1, ceci éviterait à 7 enfants seulement sur 113 d'être piqués, et le bénéfice est très modéré, ces enfants étant fréquemment prélevés. En périodes 2 et 3, cette démarche est plus pertinente, puisqu'elle éviterait 66 prélèvements chez 132 enfants, puis 72 prélèvements chez 90 enfants, soit 50 et 80% des prélèvements. Le fait de limiter les prélèvements sanguins pour dosage de BS aux seuls cas de BTc positifs permettrait ainsi de diminuer de façon significative les prises de sang chez ces petits patients.

4. DISCUSSION

4.1. PRINCIPAUX RESULTATS

Dans notre étude portant sur 167 prématurés de moins de 30SA, nous avons montré que la BTc était un outil très sensible pour le dépistage de l'ictère du prématuré et l'indication de photothérapie, notamment dans la première semaine de vie. La spécificité faible observée les premiers jours de vie (13%), s'améliore au cours du temps et atteint 81% la deuxième semaine de vie. La VPN est l'indicateur le plus performant au cours de l'ensemble de la période d'étude, et reste supérieur à 95%. Nous avons également mis en évidence une bonne corrélation BTc-BS ($r=0,807$; $p<0,0001$), malgré une surévaluation de la BTc dans 89% des cas, la différence étant estimée en moyenne à $44\mu\text{mol/l}$.

4.2. DISCUSSION DES RESULTATS AUX VUES DE LA LITTERATURE

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de De Luca et al portant sur 340 prématurés de 30 à 36 SA (terme moyen $33,5 \pm 1,9$ SA) [20]. Leur étude montre une bonne corrélation BTc-BS, avec également une tendance de la BTc à surévaluer la bilirubinémie (surestimation de 61% des mesures). D'autres travaux retrouvent également une surévaluation de la BTc, que ce soit chez le prématuré (étude de Mercanti et al chez 47 patients de 25 à 38 SA, de terme moyen $30,3 \pm 3$ SA) ou chez le nouveau-né à terme [3,8,21,22]. Les résultats sont plus controversés chez les grands prématurés de moins de 30 SA. L'étude de Knüpfer et al portant sur 145 prématurés entre 23 et 36 SA (terme moyen $31,9 \pm 3,3$ SA) ne retrouve pas de corrélation BTc-BS avant 30 SA [23]. L'étude de Willems et al s'intéressant exclusivement aux prématurés de moins de 30 SA (terme moyen 28 ± 1 SA) décrit une bonne corrélation BTc-BS ($r=0,86$), sous réserve d'un bon état cutané [16]. Dans leur population ($n=24$), la BTc surévaluait autant qu'elle sous-évaluait la BS.

Du fait de cette surévaluation de la BTc, l'ajout d'un facteur correctif à la valeur de BTc pour en améliorer la spécificité peut être intéressant sur la période J8-J15. Cette suggestion mériterait d'être approfondie par une étude de plus large envergure, les indications de photothérapie devenant rares à ce terme. En effet, au cours de cette période, l'incidence d'ictère nécessitant un traitement est rare (2% dans notre population). Par ailleurs l'état clinique des patients est relativement stable et ne nécessite pas de bilan biologique rapproché. La correction de la BTc permettrait ainsi d'avoir une spécificité supérieure à 90% tout en conservant une VPN de 99%. Limiter l'indication de dosage de la BS aux seuls cas de BTc corrigée positive, permettrait ainsi de réduire le nombre de dosages de cette période de 91%. Par contre, au cours de la première semaine de vie des grands prématurés, au cours de laquelle l'indication de photothérapie est fréquente (100% des patients dans notre population), l'ajout d'un facteur correctif tendrait à réduire la sensibilité et la VPN. Or il nous paraît souhaitable de conserver une VPN maximale afin de ne pas risquer de passer à côté d'un ictère menaçant.

Nous n'avons obtenu que quatre résultats faux négatifs pour la BTc. Dans ces quatre cas, les taux de BS étaient bien inférieurs aux seuils neurotoxiques. Ainsi, en nous fiant à la BTc pour déterminer l'indication de traitement, nous n'aurions pas négligé un taux de BS neurologiquement dangereux. Deux des quatre résultats faux négatifs sont survenus alors que l'enfant recevait des amines (soit 50% versus 5% pour les autres mesures). Un des patients sous amines est décédé, ainsi qu'un autre des quatre enfants (soit 50% versus 7,8% dans notre population). Trois de ces quatre patients étaient donc instables, avec une mauvaise hémodynamique ce qui pourrait expliquer ces résultats faux négatifs. L'étude de Willems et al ne retrouvait qu'un seul résultat faux négatif après calcul de son taux de BTc corrigé [16]. Ce patient avait également une mauvaise hémodynamique et une mauvaise circulation périphérique.

Concernant les facteurs influençant l'erreur de mesure de la BTc, le sexe, le taux d'hémoglobine à la naissance et le phototype ne sont pas source d'imprécision de la BTc dans notre étude, ce que corroborent différentes études [3,20,23]. Pour Knüpfer et al, ceci est lié aux performances de l'appareil de mesure. En effet le BiliChek®, utilise plus d'une centaine de longueurs d'onde et une analyse spectrale, ce qui permet d'éliminer des facteurs perturbateurs majeurs, tels que la teneur en mélanine, l'hémoglobine et l'état cutané [23]. En accord avec les études de Willems et al et De Luca et al, nous n'avons pas non plus trouvé d'influence significative de l'âge gestationnel en analyse multivariée [16,20]. Cette influence est par contre décrite dans différentes études où l'imprécision s'accroît lorsque l'AG est faible [3,8,14,15]. Comme dans l'étude de Mercanti et al, nos résultats ne démontrent pas de lien entre ventilation artificielle et imprécision de la BTc[3]. Ces résultats sont opposés à ceux de Knüpfer et al [23]. Cette différence peut-être due au fait que notre population de prématurés est plus jeune et plus immature que celle de leur étude, avec seulement six mesures de BTc effectuées alors que l'enfant ne bénéficiait d'aucune ventilation artificielle. De ce fait, la ventilation ne pouvait pas être un facteur discriminant sur la validité de la BTc. Ces six mesures de BTc chez les patients non ventilés étaient parfaitement corrélées à la BS pour l'indication de photothérapie. Dans notre étude, l'état cutané, le taux de BS, et la photothérapie n'augmentent pas significativement l'imprécision de la BTc. Ces facteurs sont pourtant décrits dans certaines études comme influençant la mesure de la BTc. [3,8,13,16,20,23]. Concernant le mode d'accouchement et l'IMF, nous n'avons pas d'explication sur leur augmentation ou diminution du risque relatif en fonction de la période étudiée et leur influence significative disparaissait en analyse multivariée. Ces facteurs ne sont pas non plus des facteurs ayant une influence significative dans la littérature.

Dans notre population, la fiabilité de la BTc augmentait avec le nombre de jour de vie de l'enfant, avec une corrélation inversive significative entre l'âge post-natal et la différence BTc-BS et un taux de discordance qui diminuait dans le temps. Ces résultats sont en accord avec différentes publications dans lesquelles les auteurs évoquent comme possible explication une maturation du derme, un meilleur état cutané et l'augmentation progressive de la fixation albumine-bilirubine [3,8,20,24].

Le but de notre étude était de pouvoir appliquer directement nos résultats aux pratiques quotidiennes. Nous devions donc étudier la faisabilité des mesures en recherchant les difficultés rencontrées en routine. Celles-ci sont minimales et les mesures ont été facilement réalisées dans 91 % des cas, sans influence du phototype.

4.3. ASPECTS MEDICO-ECONOMIQUES

Chez le prématuré <30 SA entre J0 et J15, ne pas doser de BS quand BTc < seuil de photothérapie permettrait d'éviter 55% des dosages sanguins de bilirubine. Sur la période J8-J15, 80% des dosages de BS ne seraient pas nécessaires. Par ailleurs, les patients étant plus stables et nécessitant une surveillance biologique moins rapprochée, la BTc permettrait une réelle diminution du nombre de prises de sang. De plus, l'étude médico-économique réalisée par Hartshorn et al a montré que le monitoring de la bilirubinémie par BTc permettait de réduire les coûts liés à la surveillance de l'ictère en maternité [25]. L'étude réalisée par De Luca dans un service de néonatalogie sur des enfants prématurés de plus de 30 SA estimait une réduction de coûts de 1555 à 2120 euros/an [20].

4.4. LIMITES DE L'ETUDE

La première limite de l'étude est le nombre inégal de mesures entre les différents enfants. Afin d'éviter un biais de surreprésentation de certains enfants, nous avons donc effectué des

régressions logistiques multiniveaux. Ensuite, nous n'avons gardé qu'une seule mesure par enfant dans chaque période de temps. Ce nombre de mesures inégales est lié aux habitudes de service concernant les bilans sanguins d'une part, et aux oublis de mesures d'autre part.

Afin d'augmenter la fiabilité des mesures après photothérapie, nous aurions pu utiliser les caches radio opaques du constructeur pour protéger la zone de mesure du BiliChek®. Mais l'utilisation de ce cache est difficile chez les grands prématurés et peu répandue en pratique courante. Nous avons donc choisi de ne pas les utiliser.

De même, nous avons utilisé la méthode de mesure de la BS réalisée au quotidien par nos laboratoires (diazotation) et non pas la méthode de référence : la chromatographie liquide à haute pression (HPLC) [20]. L'HPLC permet une mesure fiable non influencée par les conditions d'acheminement du tube de prélèvements. Toutefois c'est une méthode complexe, très coûteuse qui nécessite un équipement et du personnel spécialisé et qui n'est pas adaptée à l'utilisation en routine [3,20,22]. La diazotation, méthode moins coûteuse utilisée en pratique quotidienne peut être perturbée par l'apparition de photoisomères quand le tube est exposé à la lumière. Les tubes ont été transportés rapidement aux laboratoires sans être protégés de la lumière, comme c'est le cas en pratique. Néanmoins les études de Rubaltelli et al et Bhutani et al ont montré une efficacité similaire de la détermination de la BS par diazotation et HPLC [7,22].

Enfin, nous avons étudié de nombreux facteurs décrits comme pouvant influencer les mesures de la BTc. Nous n'avons pas étudié l'albumine car notre étude était non interventionnelle et ces dosages n'étaient pas réalisés en routine. Toutefois, l'albumine se liant à la bilirubine, son influence sur les mesures de la BTc pourrait être intéressante.

5. CONCLUSION

Chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 SA, la BTc se révèle être une méthode intéressante pour une surveillance rapprochée et non invasive de l'ictère. En effet, la corrélation BTc-BS est bonne mais la BTc surévalue la BS et ne suffit donc pas pour poser l'indication de photothérapie. Toutefois, la BTc a une excellente VPN (98%). Ainsi, une valeur de BTc inférieure aux seuils de photothérapie permettrait d'éliminer une indication de traitement sans nécessiter de dosage sanguin. En revanche, lorsque la BTc donne une valeur au-dessus du seuil de photothérapie, un dosage de la BS est nécessaire, comme c'est actuellement le cas pour le nouveau-né à terme. Ceci permettrait de diminuer le nombre de prélèvements sanguins, en particulier au-delà de la première semaine de vie.

Thèse soutenue par : Maya GEBUS

Titre :

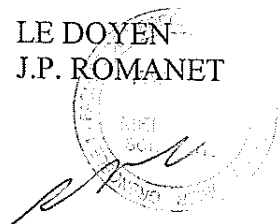
QUALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MESURE TRANSCUTANEE DE LA BILIRUBINE CHEZ LES PREMATURES DE MOINS DE 30 SEMAINES D'AMENORRHEE

Conclusion :

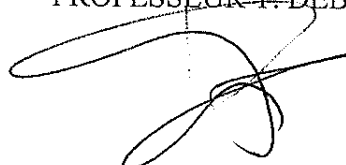
Chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 SA, la BTc se révèle être une méthode intéressante pour une surveillance rapprochée et non invasive de l'ictère. En effet, la corrélation BTc-BS est bonne mais la BTc surévalue la BS et ne suffit donc pas pour poser l'indication de photothérapie. Toutefois, la BTc a une excellente VPN (98%). Ainsi, une valeur de BTc inférieure aux seuils de photothérapie permettrait d'éliminer une indication de traitement sans nécessiter de dosage sanguin. En revanche, lorsque la BTc donne une valeur au-dessus du seuil de photothérapie, un dosage de la BS est nécessaire, comme c'est actuellement le cas pour le nouveau-né à terme. Ceci permettrait de diminuer le nombre de prélèvements sanguins, en particulier au-delà de la première semaine de vie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 17/10/2014

LE DOYEN
J.P. ROMANET

A circular official stamp of the University of Grenoble Alpes is partially visible behind the signature of J.P. Romanet. The stamp contains the text 'UNIVERSITE DE GRENOBLE ALPES' and 'FACULTE DE MEDECINE'.

LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR T. DEBILLON

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, is written over the text of the President of the Thesis.

REFERENCES

- [1] Cashore WJ, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1982;69:481–5.
- [2] Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:839–852.
- [3] Mercanti I, Michel F, Thomachot L, Loundou D-A, Nicaise C, Vialet R, et al. [Transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie* 2007;14:875–80.
- [4] Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004;28:326–33.
- [5] Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, Hammerman C, Vilei MT, Rubaltelli FF, et al. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F123–127.
- [6] Badiee Z, Mohammadzadeh M, Shamee M. Diagnostic usefulness of transcutaneous bilirubinometry in very preterm newborns. *Int J Prev Med* 2012;3:262–5.
- [7] Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:E17.
- [8] Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2002;91:203–11.
- [9] Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW. The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2004;93:1486–90.
- [10] Ebbesen F, Vandborg PK, Trydal T. Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCheck and Minolta JM-103 in preterm neonates. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2012;101:1128–33.
- [11] Raimondi F, Lama S, Landolfo F, Sellitto M, Borrelli AC, Maffucci R, et al. Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population. *BMC Pediatr* 2012;12:70.
- [12] Qualter YM, Allen NM, Corcoran JD, O'Donovan DJ. Transcutaneous bilirubin--comparing the accuracy of BiliChek® and JM 103® in a regional postnatal unit. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2011;24:267–70.

- [13] Maisels MJ, Lee C. Transcutaneous bilirubin measurements: variation in meter response. *Pediatrics* 1983;71:457–9.
- [14] Stillova L, Matasova K, Zibolen M, Stilla J, Kolarovszka H. Transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. *Indian Pediatr* 2009;46:405–8.
- [15] Tan KL, Mylvaganam A. Transcutaneous bilirubinometry in preterm very low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:796–801.
- [16] Willems WA, van den Berg LM, de Wit H, Molendijk A. Transcutaneous bilirubinometry with the Bilicheck in very premature newborns. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2004;16:209–14.
- [17] Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development Group. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2409.
- [18] Schumacher RE. Noninvasive measurements of bilirubin in the newborn. *Clin Perinatol* 1990;17:417–35.
- [19] Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* 1996;25:61–70.
- [20] De Luca D, Zecca E, de Turrís P, Barbato G, Marras M, Romagnoli C. Using BiliCheck for preterm neonates in a sub-intensive unit: diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 2007;83:313–7.
- [21] Karon BS, Teske A, Santrach PJ, Cook WJ. Evaluation of the BiliChek noninvasive bilirubin analyzer for prediction of serum bilirubin and risk of hyperbilirubinemia. *Am J Clin Pathol* 2008;130:976–82.
- [22] Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001;107:1264–71.
- [23] Knüpfer M, Pulzer F, Braun L, Heilmann A, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Transcutaneous bilirubinometry in preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2001;90:899–903.
- [24] Esbjörner E. Albumin binding properties in relation to bilirubin and albumin concentrations during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:400–5.
- [25] Hartshorn D, Buckmaster A. “Halving the heel pricks”: evaluation of a neonatal jaundice protocol incorporating the use of a transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatr Child Health* 2010;46:595–9.

Bilirubin thresholds for phototherapy and exchange transfusion in babies with hyperbilirubinaemia

Baby's name

Date of birth

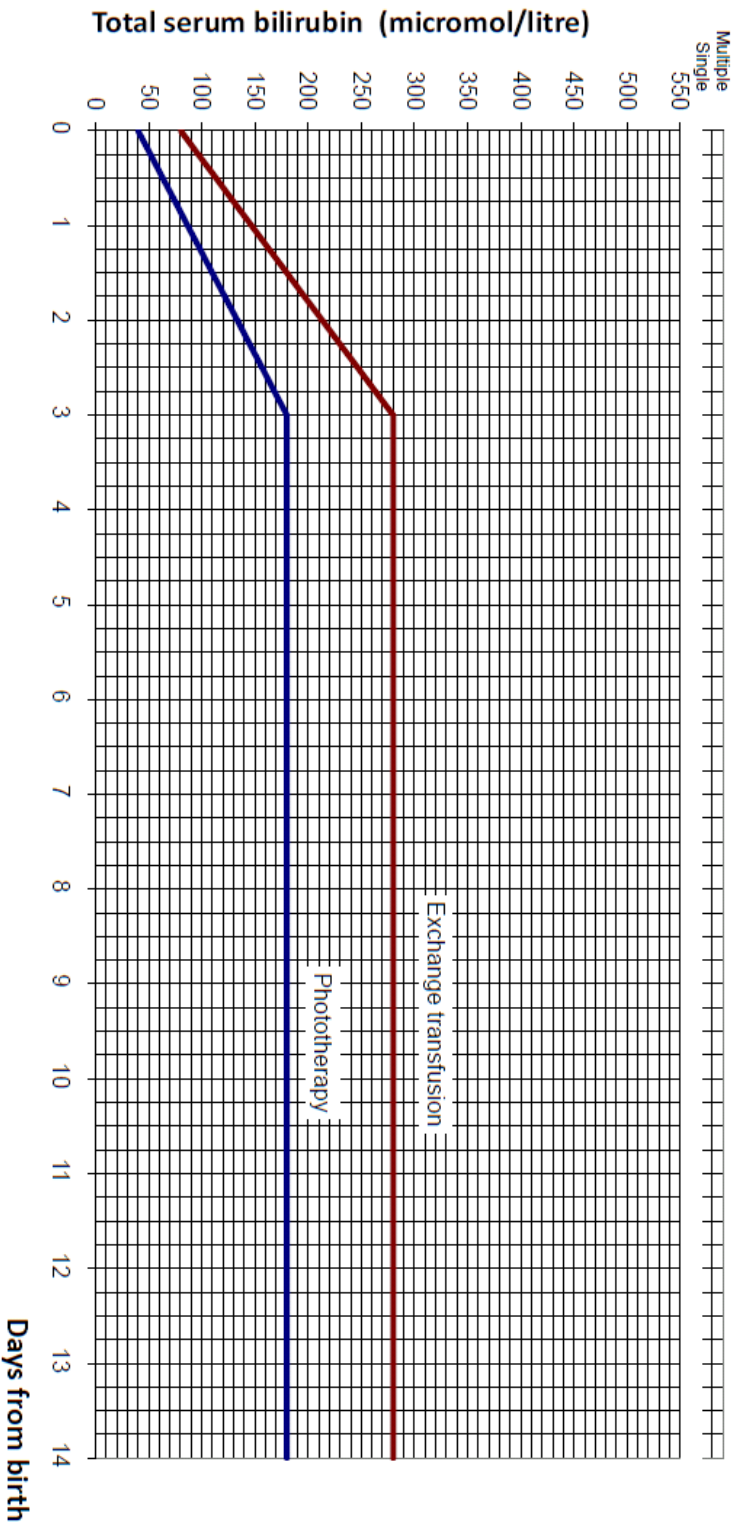
Hospital number

Time of birth

Direct Antiglobulin Test

28 weeks gestation

Shade for phototherapy



Baby's blood group

Mother's blood group

Annexe 1

Annexe 2

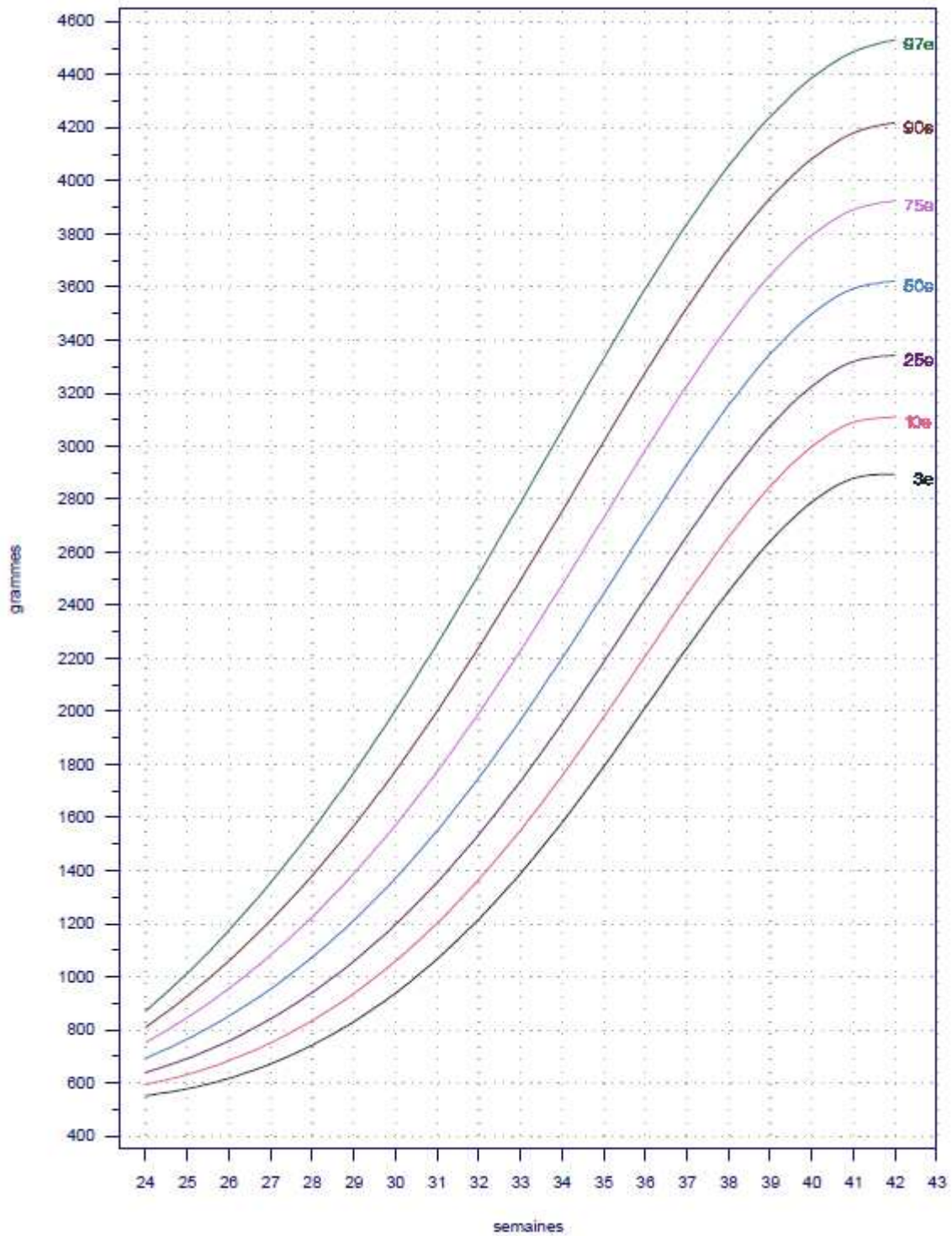
Fiche de recueil BILIPREM

Identifiant		
Nom		
Prénom		
Date de naissance	/ /	
Sexe	M / F	
Décès		
Age gestationnel	SA	
Poids de naissance	g	
RCIU	oui / non	
Etiologie de la prématurité	Grossesse multiple	<input type="checkbox"/>
	Vasculo-placentaire	<input type="checkbox"/>
	Pathologie infectieuse	<input type="checkbox"/>
	RCIU	<input type="checkbox"/>
	MAP	<input type="checkbox"/>
Etiologie secondaire	Grossesse multiple	<input type="checkbox"/>
	Vasculo-placentaire	<input type="checkbox"/>
	Pathologie infectieuse	<input type="checkbox"/>
	RCIU	<input type="checkbox"/>
	MAP	<input type="checkbox"/>
Mode d'accouchement	Voie basse	<input type="checkbox"/>
	Voie basse instrumentale	<input type="checkbox"/>
	Césarienne	<input type="checkbox"/>
Hémoglobine naissance	g/dl	<input type="checkbox"/>
Infection materno-fœtale	Pas d'IMF	<input type="checkbox"/>
	IMF suspectée	<input type="checkbox"/>
	IMF prouvée	<input type="checkbox"/>

BILIPREM											Etiquette enfant					
Fiabilité du BiliChek chez les prématurés < 30 SA (jusqu'à 29 SA + 6 jours) pendant les 15 premiers jours de vie											Identifiant					
											G Grenoble ou C Chambéry + N° d'ordre					
Pour chaque bilirubinémie+Bilicheck : renseigner la date et cocher les cases appropriées ci-dessous																
PHOTOTYPE DE L'ENFANT		Foncé	<input type="checkbox"/>	Intermédiaire	<input type="checkbox"/>	Clair	<input type="checkbox"/>	AG NSS		sem	+	j				
		j1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	j15
DATE																
HEURE																
BILICHEK																
BILIRUBINEMIE TOTALE																
BILIRUBINEMIE CONJUGUEE																
POIDS DU JOUR																
MODE VENTILATOIRE	CPAP															
	Intubation															
	Lunettes															
PHOTO-THERAPIE < 12h	Oui															
	Non															
ANTIBIO-THERAPIE	Aminoside															
	Claforan															
	Clamoxyl															
	Vancomycine															
	Autre ATB															
AMINES	Oui															
	Non															
ETAT CUTANE au niveau du front (hématome, œdème, plaie)	Bon															
	Mauvais															

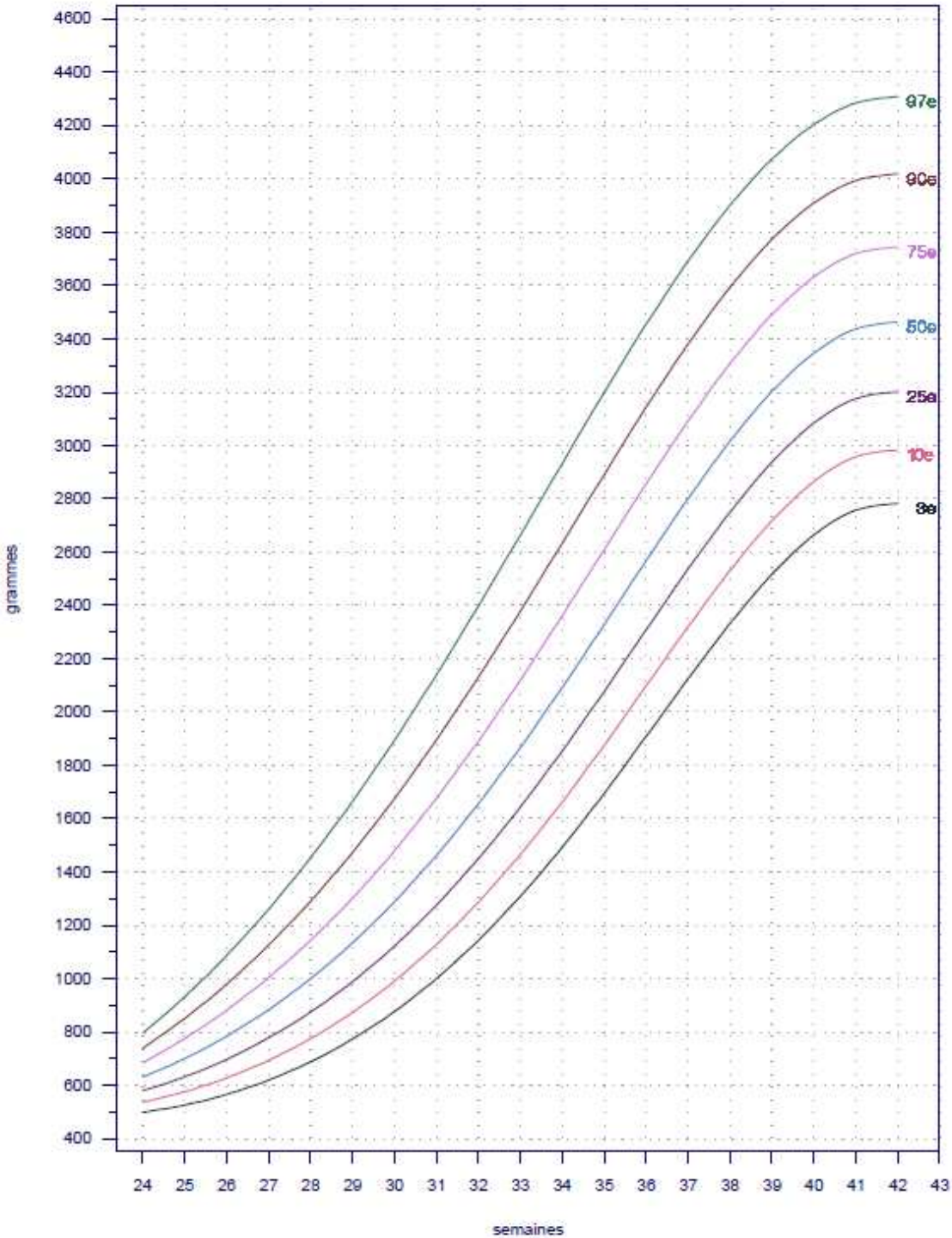
Annexe 3

Courbes garçons



Annexe 3 (suite)

Courbes filles



Annexe 4

Comité d’Ethique des Centres d’Investigation Clinique de l’inter-région Rhône-Alpes-Auvergne

Dr Christian Dualé
Chair
Centre de Clermont-Ferrand
IRB n°00005891
cduale@chu-clermontferrand.fr
Tél. 04.73.17.84.18
Fax 04.73.17.84.12



Dr Jean-Luc Cracowski
Chair
Centre de Grenoble
IRB n°00005921
cic@chu-grenoble.fr
Tél. 04 76 76 92 60
Fax 04 76 76 92 62

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Dr Behrouz Kassaï
CIC Lyon
bk@upcl.univ-lyon1.fr
Tél. 04 72 35 72 31

Pr Hervé Decousus
CIC Saint Etienne
cic@chu-st-etienne.fr
Tél. 04 72 12 08 26
Fax 04 77 12 78 20



Clermont-Ferrand, le 07/02/2013

Cher Monsieur,

Nous vous prions de prendre connaissance de l'évaluation de votre projet présenté au Comité Technique du CIC en date du 06/02/2013. Cette décision a été rendue après revue de votre projet selon la loi Française sur la Recherche Biomédicale [1] et la déclaration de Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale [2].

[1] Chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du Code de la Santé Publique relatif aux recherches biomédicales.

[2] Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains [<http://www.wma.net/policy/b3.htm>].

Avec nos sentiments les meilleurs.

Dr Christian DUALÉ, Médecin Délégué

Pr Claude DUBRAY, Médecin Coordonnateur

Date de la réunion	06/02/2013
N° IRB	5891
Membres du CT présents	Dualé C, Dubray C, Laclautre L, Ouchchane L, Pickering G.
Membres du CT excusés	Pereira B.
Titre du projet soumis	BILIPREM – Qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine versus bilirubinémie sanguine chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée.
Nom de l'investigateur principal	Debillon T.
N° de dossier IRB	2013-03
Service	Clinique Universitaire de Pédiatrie, Hôpital Couple Enfant
CHU de rattachement	Grenoble
Autres destinataires du courrier	CECIC

Annexe 4 (suite)

CRITERES D'EVALUATION DU PROJET	Valide	Non valide	Imprécis
Ethique concernant le projet			
Caractère courant du recueil des critères	X		
Utilisation courante des médicaments / dispositifs	X		
Caractère courant des autres pratiques cliniques	X		
Caractère courant des modalités de surveillance	X		
Effectif garantissant un résultat	X		
Ethique concernant le participant			
Formulaire d'information	X		
Non-opposition à l'exploitation des données	X		
Procédure d'anonymisation des données	X		
Déclaration nominative CNIL	X		
Autres (à préciser)	X		

Cadre réglementaire de la recherche			
Recherche biomédicale (RBM)			
Recherche sur les soins courants			
Collection biologique			
Recherche observationnelle hors RBM			X

Décision du CECIC			
Validé			X
Réserves de modifications à soumettre au CECIC			
Réserves majeures en termes d'éthique			
Reclassement en RBM ou équivalent			

Commentaires :

Il n'a pas été noté de problème éthique majeur pour ce projet de nature observationnelle. Toutefois, étant donné la nature continue des données recueillies, il est suggéré de prévoir une étude de corrélation avec AUC/ROC avant de réaliser l'analyse sur données catégorielles (Se/Sp/VP+/VP-/LR), qui suppose au préalable d'avoir défini une borne pertinente d'indication de photothérapie pour les données BiliChek[®].

Annexe 5



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

La Secrétaire d'Etat
chargée de l'enseignement supérieur et de la recherche

**Direction générale
pour la recherche et l'innovation**

**Comité consultatif sur le traitement
de l'information en matière de recherche
dans le domaine de la santé (CCTIRS)**

Référence chrono : DGRI CCTIRS MG/CP°2014.256

Recommandé avec AR

**Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 14.203**

Vos réf. : -

Téléphone : 01 55 55 87 82

Mél. : michele.guillemot@recherche.gouv.fr

Paris, le 16 avril 2014

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine versus bilirubinémie sanguine chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée (BILIPREM). ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et les **éléments nouveaux sont surlignés**.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Michèle GUILLEMOT
Secrétaire générale du Comité

Monsieur Jean-Luc BOSSON
CHU de Grenoble
Laboratoire TIMC-UMR-UJF CNRS 5225
Service d'Information et d'Informatique Médicales
Pavillon Taillefer
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Copie à : Madame Jacqueline HUBERT
CHU de Grenoble
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Annexe 5 (suite)



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

**DIRECTION GÉNÉRALE POUR LA RECHERCHE
ET L'INNOVATION**

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 14.203

Intitulé de la demande : Qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine versus bilirubinémie sanguine chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée (BILIPREM).

Responsable scientifique : Jean-Luc BOSSON

CHU de Grenoble
Laboratoire TIMC-UMR-UJF CNRS 5225
Service d'Information et d'Informatique Médicales
Pavillon Taillefer
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Demandeur :

Jacqueline HUBERT
CHU de Grenoble
BP 217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Dossier reçu le : 7.02.14

Dossier examiné le : 10 avril 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Le Comité reconnaît que le recueil du type de peau est nécessaire à l'étude, de même que le recueil de la date de naissance complète.

Le refus de participer peut s'exprimer par tout moyen. Il serait préférable de faire signer un consentement, plutôt que de faire signer le refus. La note d'information mentionne le recueil d'information dans le dossier médical de la mère (information sur le suivi de la grossesse et l'accouchement) et signale que la mère peut être recontactée pour l'étude ce qui ne figure pas dans le protocole.

Le CRF complet doit être fourni dans le dossier transmis à la CNIL car la feuille de recueil fournie dans le protocole ne contient pas toutes les informations qui seront recueillies tel qu'indiqué dans le protocole et notamment les informations concernant la grossesse.

Fait à Paris, le 16 avril 2014

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

Annexe 6

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1797665 v 0

du 03-10-2014

Madame EPIARD Chloé
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
GRENOBLE - site HOPITAL COUPLE ENFANT
REANIMATION ET MEDECINE NEONATALE
CS 10217
38043 GRENOBLE CEDEX 09

À LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Organisme déclarant

Nom : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE - site
HOPITAL COUPLE ENFANT

Service : SERVICE DE REANIMATION ET MEDECINE NEONATALE

Adresse : CS 10217

Code postal : 38043

Ville : GRENOBLE CEDEX 09

N° SIREN ou SIRET :
263800302

Code NAF ou APE :
8610Z

Tél. : 04.76.76.75.75

Fax. :

Traitement déclaré

Finalité : LE BUT DE CETTE ETUDE EST D'ANALYSER CHEZ LES GRANDS PREMATURES DE MOINS DE 30 SA, LES QUALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MESURE DE LA BILIRUBINE TRANSCUTANEE PAR BILICHECK POUR IDENTIFIER LES INDICATIONS DE PHOTOTHERAPIE, AFFIRMEES PAR LA MESURE DE BILIRUBINE SANGUINE. NOUS ETUDIERONS LA SENSIBILITE, LA SPECIFICITE, LES VALEURS PREDICTIVES POSITIVES ET NEGATIVES, AINSI QUE LES RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE DU BILICHECK. LES DISCORDANCES ENTRE BILIRUBINE TRANSCUTANEE ET INDICATIONS DE PHOTOTHERAPIE...

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Annexe 7

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION

Document constitué en application du Code de Santé Publique.

Médecin investigateur coordonnateur :

Maya GEBUS

Service de réanimation néonatale du CHU de Grenoble

38043 Grenoble Cedex 09

Tel. 04 76 76 55 03 (secrétariat RNN)

Fax. 04 76 76 89 40

Promoteur : CHU de Grenoble

Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation

CHU de Grenoble, 38043 Grenoble cedex 09

Tel : 04 76 76 56 09

Fax : 04 76 76 92 62

Madame, Monsieur,

Le Pr Debillon, le Dr Samperiz et le Dr Deiber vous proposent de participer à une étude épidémiologique organisée par les CHU de Grenoble et de Saint Denis et le CHR de Chambéry, portant sur l'ictère (jaunisse) chez le grand prématuré. L'ictère correspond à une accumulation dans le sang d'une molécule appelée bilirubine. C'est une pathologie très fréquente chez le grand prématuré, et potentiellement grave. Actuellement le diagnostic de l'ictère chez le prématuré repose sur une mesure sanguine de la bilirubine. Chez l'enfant né à terme, un appareil de mesure transcutanée strictement indolore a prouvé sa fiabilité et est utilisé tous les jours en maternité. Le but de l'étude est de savoir si cet appareil est fiable chez le grand prématuré.

Pour réaliser cette étude, nous devons réaliser une mesure transcutanée lors de chaque mesure sanguine pour pouvoir les comparer. Des données concernant l'état de santé de votre enfant et ses traitements sont également nécessaires pour comprendre ce qui peut influencer la fiabilité de l'appareil. Cette étude est réalisée dans les services de Réanimation Néonatale de Grenoble et de Chambéry. Afin d'éclairer votre décision, voici des informations concernant cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin.

PRESENTATION DE L'ETUDE

But de l'étude

Cette étude est nommée « Qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhées ». Elle a pour objectif de déterminer si la mesure transcutanée est fiable chez le grand prématuré et pourrait, dans le futur, remplacer les dosages sanguins.

L'ictère, ou jaunisse, correspond à une accumulation dans le sang d'une molécule appelée bilirubine. La bilirubine provient de la dégradation des globules rouges et doit normalement être transformée dans le foie afin d'être éliminée dans les selles. En l'absence de transformation, elle s'accumule dans le sang et provoque un ictère. Le foie des grands prématurés est immature et assure mal cette transformation ; ils sont donc fortement exposés au risque d'ictère.

Lorsque la bilirubine sanguine atteint un taux élevé, elle peut être toxique pour le cerveau. C'est pourquoi, quand le taux dépasse un certain seuil, on traite les enfants grâce à la photothérapie, lumière bleue qui permet la transformation de la bilirubine pour faciliter son élimination.

Annexe 7 (suite 1)

Une mesure fiable du taux sanguin de bilirubine est donc nécessaire pour le diagnostic et le traitement de l'ictère. La méthode actuellement utilisée chez le prématuré est le dosage du taux de bilirubine sanguine par une prise de sang. Ce dosage doit être répété dans le temps, car l'ictère chez le grand prématuré persiste plus longtemps ou récidive. Cela entraîne donc la répétition des prises de sang, gestes douloureux, qui stressent les enfants.

La mesure transcutanée du taux de bilirubine permet d'éviter ces inconvénients. C'est une méthode strictement indolore, sans risques et sans effets secondaires. Il suffit d'appliquer l'appareil quelques secondes sur la peau du front, afin qu'il mesure le taux de bilirubine. Le résultat est instantané, alors que le bilan sanguin doit être analysé par le laboratoire. Chez le nouveau-né à terme, c'est une méthode fiable et très largement utilisée. Le but de cette étude est de savoir si la mesure transcutanée est également fiable chez le grand prématuré. Par ailleurs, il est important d'étudier des données portant sur la grossesse, l'accouchement et votre enfant, afin de déterminer dans quelles circonstances l'appareil est fiable.

Déroulement de l'étude

Nous réaliserons une mesure transcutanée lors de chaque mesure sanguine de la bilirubine.

Par ailleurs, des données seront collectées à partir du dossier médical de votre enfant. Elles portent sur l'état de santé du bébé pendant la grossesse, l'accouchement et l'état de santé de votre enfant ainsi que les traitements qu'il reçoit. Si certaines données sont absentes de son dossier, vous serez éventuellement contacté dans les semaines suivant l'accouchement pour compléter quelques informations simples le concernant. Vous ne serez plus sollicité ultérieurement.

CONTRAINTES ET RISQUES :

Cette étude ne présente aucun risque pour votre enfant. Sa participation à l'étude n'entraîne aucun examen ni frais supplémentaire pour vous. Elle ne change rien à sa prise en charge médicale, puisque nous nous baserons sur la mesure sanguine pour savoir s'il faut ou non traiter votre enfant, car c'est actuellement la seule méthode qui a prouvé son efficacité chez le grand prématuré. Aucune indemnité n'est prévue pour la participation à cette recherche.

PROTECTION DES PERSONNES :

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'Inter Région Rhône Alpes Auvergne en date du 06/02/2013 et une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés en date du...

Pour participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou équivalent. A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux en contactant le CIC de Grenoble 04 76 76 92 60 (secrétariat CIC).

CONFIDENTIALITE DES DONNEES VOUS CONCERNANT :

Les données recueillies au cours de l'étude seront strictement confidentielles. Seules des personnes habilitées à travailler pour cette étude, spécialisées sur cette question et soumises au secret professionnel, auront accès aux données concernant votre enfant. Ces données seront identifiées par un numéro. En aucun cas, votre nom ou celui de votre enfant ne sera mentionné.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a pris en charge ou auprès du médecin coordonnateur de l'étude.

Vous garderez un droit d'accès, de vérification, de modification et d'opposition à tout moment sur les données enregistrées, conformément à la loi Informatique et Liberté du 6 janvier 1978. Vous pourrez exercer ce droit auprès du coordonnateur de l'étude, par l'intermédiaire du médecin qui vous prend en charge.

Annexe 7 (suite 2)

La participation à l'étude n'empêche pas la participation à des études de recherche clinique pour lesquelles vous ou votre enfant pourriez être sollicités par ailleurs.

Vous pouvez refuser de participer à cette étude ; il vous suffit de remplir le bas de ce document, et de le remettre au médecin qui vous prend en charge. Refuser de participer ne changera en rien la prise en charge de votre enfant. Vous avez en outre la possibilité de vous y opposer à tout moment.

Je soussigné(e).....

Ne souhaite pas participer à l'étude « Qualités diagnostiques de la mesure transcutanée de la bilirubine chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhées ». Aucune donnée concernant mon dossier médical ne sera prise en compte pour l'étude. J'ai bien compris que le fait de ne pas participer à l'étude ne changera en rien la façon dont mon enfant sera pris en charge.

Fait le, à, Signature :

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude



Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

QUALITES DIAGNOSTIQUES DE LA MESURE TRANSCUTANEE DE LA BILIRUBINE CHEZ LES PREMATURES DE MOINS DE 30 SEMAINES D'AMENORRHEE

Résumé

Chez le nouveau-né à terme, la mesure transcutanée de la bilirubine (BTc) dans le dépistage des ictères néonataux est bien corrélée avec la bilirubine sanguine (BS), mais son utilisation chez le grand prématuré reste moins connue.

Objectif: Etudier les qualités diagnostiques de la BTc dans le diagnostic de l'ictère néonatal chez le nouveau-né prématuré de moins de 30 semaines d'aménorrhée (SA), dans les 15 premiers jours de vie.

Méthode: Il s'agit d'une étude prospective multicentrique. Une mesure de BTc par BiliChek® fut associée à chaque BS chez 167 patients d'âge gestationnel < 30SA. Le diagnostic d'ictère néonatal était défini selon les courbes NICE. Les qualités diagnostiques de la BTc ont été analysées. Les facteurs associés à une discordance entre BTc et BS ont été recherchés.

Résultats: 167 enfants ont été inclus, et 481 mesures analysées. L'âge gestationnel moyen était de 27,6 SA ± 1,6 SA. BS et BTc étaient significativement corrélées ($r=0,807$; $p<0,0001$). La BTc surévaluait la BS de 44 μ mol/l en moyenne. La sensibilité de la BTc était de 96% et la valeur prédictive négative (VPN) de 98% pour l'indication de photothérapie. La réalisation d'une BS uniquement en cas de BTc supérieure au seuil de photothérapie permettrait, sur notre population, de diminuer le nombre de dosages de bilirubinémie de 55%.

Discussion et conclusion : Chez le nouveau-né prématuré <30SA, une valeur de BTc ne suffit pas à poser l'indication de photothérapie. Toutefois, du fait de son excellente sensibilité et VPN, une BTc inférieure aux seuils de photothérapie pourrait permettre d'éliminer l'indication de bilan sanguin et de traitement, comme c'est le cas chez le nouveau-né à terme.

Mots clefs

- Ictère
- Prématuré < 30 SA
- Bilirubine transcutanée
- BiliChek®