



**HAL**  
open science

# Exsanguino-transfusions néonatales dans les maternités de niveaux III en France : étude rétrospective sur 6 ans

Amélie Lemière

► **To cite this version:**

Amélie Lemière. Exsanguino-transfusions néonatales dans les maternités de niveaux III en France : étude rétrospective sur 6 ans. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02976168

**HAL Id: dumas-02976168**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02976168>**

Submitted on 23 Oct 2020

**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.



UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2020

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat de Spécialité en Pédiatrie**

Par

**LEMIERE Amélie**

Née le 20/08/1989 à Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 Octobre 2020

**EXSANGUINO-TRANSFUSIONS NEONATALES DANS LES  
MATERNITES DE NIVEAUX III EN FRANCE : ETUDE  
RETROSPECTIVE SUR 6 ANS**

Président du jury :

Monsieur le Professeur **Christophe MARGUET**

Directrice de thèse :

Madame le Docteur **Nawal ABED**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur **Laurent STORME**

Monsieur le Professeur **Vincent LAUDENBACH**

Madame le Docteur **Anne CORTEY**

# ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020 U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

**DOYEN :** Professeur Benoît VEBER

**ASSESEURS :** Professeur Loïc FAVENNEC  
Professeur Agnès LIARD  
Professeur Guillaume SAVOYE

## I - MEDECINE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Éric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (surnombre)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (détachement)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (disponibilité)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (surnombre)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie

Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

#### **PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES**

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mr Jérémy BELLIE (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël DAOUPHARS

#### **PROFESSEURS CERTIFIES**

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
-----------------	----------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie

### III – MEDECINE GENERALE

Mr Philippe VERITE Chimie analytique

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

#### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale

### ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

#### **PROFESSEURS**

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

#### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



# Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

**A Madame le Docteur Nawal ABED,**

**Docteur en Pédiatrie.**

Vous qui me faites l'honneur d'encadrer et de juger mon travail.

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance en me confiant ce travail et pour votre indéfectible soutien tout au long de sa réalisation.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Christophe MARGUET,**

**Professeur de Pédiatrie.**

Vous qui me faites l'honneur de juger mon travail et de présider ce jury.

Je vous remercie de l'encadrement et des enseignements apportés durant ma formation.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Laurent STORME,  
Professeur de Pédiatrie et Néonatalogiste.**

Vous qui me faites l'honneur de juger mon travail et de votre présence dans ce jury.

Je vous remercie d'avoir pu rendre possible mon projet professionnel, de m'avoir accordé votre confiance et me permettre d'intégrer votre équipe.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Vincent LAUDENBACH,**  
**Professeur d'Anesthésie et Réanimation chirurgicale.**

Vous qui me faites l'honneur de juger mon travail et de votre présence dans ce jury.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

**A Madame le Docteur Anne CORTEY,**

**Docteur en Pédiatrie.**

Vous qui me faites l'honneur de juger mon travail et de votre présence dans ce jury.

Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance en me confiant ce travail.

Veillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

# Abréviations

<b>AAP :</b>	American Academy of Pediatrics
<b>BC :</b>	bilirubine conjuguée
<b>BNC :</b>	bilirubine non conjuguée
<b>BNL :</b>	bilirubine conjuguée non liée à l'albumine
<b>BTC :</b>	bilirubinémie transcutanée
<b>BTS :</b>	bilirubinémie totale sanguine
<b>CGR :</b>	concentré de globules rouges
<b>CNRHP :</b>	Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale
<b>DET :</b>	double change transfusionnel
<b>EFS :</b>	Etablissement français du sang
<b>EST :</b>	exsanguino-transfusion
<b>GDS :</b>	gaz du sang
<b>GR :</b>	globule(s) rouge(s)
<b>G6PD :</b>	glucose-6-phosphate deshydrogénase
<b>IFME :</b>	incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire
<b>IgIV :</b>	immunoglobulines intra-veineuses
<b>KTVO :</b>	cathéter veineux ombilical
<b>KTAO :</b>	cathéter artériel ombilical
<b>LED :</b>	diodes électroluminescentes
<b>NFS :</b>	numération formule sanguine
<b>NN :</b>	nouveau-né(s)
<b>PFC :</b>	plasma frais congelé
<b>PK :</b>	pyruvate-kinase
<b>PSL :</b>	produits sanguins labiles
<b>PT :</b>	photothérapie
<b>PTI :</b>	photothérapie intensive
<b>QCM :</b>	question à choix multiples
<b>RN :</b>	réanimation néonatale
<b>RP :</b>	réanimation polyvalente
<b>SA :</b>	semaines d'aménorrhée
<b>SFN :</b>	Société Française de Néonatalogie
<b>UGT1A1 :</b>	uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1
<b>VVP :</b>	voie veineuse périphérique

# TABLE DES MATIERES

<b>Liste des figures, schémas et tableaux .....</b>	<b>23</b>
<b>I- INTRODUCTION .....</b>	<b>25</b>
<b>I.1 Le cycle de la bilirubine .....</b>	<b>26</b>
I.1.1 Production .....	26
I.1.2 Conjugaison .....	26
I.1.3 Excrétion et cycle entéro-hépatique .....	26
<b>I.2 Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale .....</b>	<b>27</b>
<b>I.3 Etiologies des hyperbilirubinémies non conjuguées néonatales .....</b>	<b>28</b>
I.3.1 Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie néonatale sévère .....	28
I.3.2 Pathologies à risque d'hyperbilirubinémie néonatale sévère .....	29
I.3.3 Hyperbilirubinémie sévère .....	30
<b>I.4 Hyperbilirubinémie et toxicité cérébrale .....</b>	<b>30</b>
I.4.1 Diffusion dans le système nerveux central .....	30
I.4.2 Mécanismes de neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine .....	31
I.4.3 Localisation sélective .....	31
<b>I.5 Risque de neurotoxicité de la bilirubine .....</b>	<b>32</b>
I.5.1 Conditions à risque de neurotoxicité aggravée de la bilirubine .....	32
I.5.2 Mesurer le risque de neurotoxicité cérébrale .....	33
<b>I.6 Manifestations cliniques de l'hyperbilirubinémie néonatale .....</b>	<b>34</b>
I.6.1 Ictère néonatal .....	34
I.6.2 Encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë .....	34
I.6.3 Encéphalopathie hyperbilirubinémique chronique .....	36
I.6.4 Neuropathie auditive .....	37
<b>I.7 Traitements de première intention et indications .....</b>	<b>38</b>
I.7.1 Poser l'indication à un traitement .....	38
<i>I.7.1.a Dosage de la bilirubinémie transcutanée et sanguine .....</i>	<i>38</i>
<i>I.7.1.b Courbes de seuil d'indication thérapeutique .....</i>	<i>39</i>
I.7.2 Traitements de première ligne .....	39
<i>I.7.2.a La photothérapie .....</i>	<i>39</i>
<i>I.7.2.b L'albumine .....</i>	<i>42</i>
<i>I.7.2.c Les immunoglobulines intra-veineuses .....</i>	<i>43</i>
<b>I.8 Exsanguino-transfusion .....</b>	<b>45</b>
I.8.1 Historique .....	45
I.8.2 Objectifs et principe .....	46
I.8.3 Etiologies des recours à l'EST néonatale .....	46
I.8.4 Indications des EST néonatales .....	46



I.8.5 Double échange transfusionnel .....	48
I.8.6 Choix du sang du donneur .....	48
I.8.7 Voies d'abord .....	49
I.8.8 Procédure et technique .....	49
I.8.9 Traçabilité et surveillance .....	51
I.8.10 Morbi-mortalité .....	51
<b>II- MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>53</b>
<b>II.1 Type d'étude .....</b>	<b>53</b>
<b>II.2 Population étudiée .....</b>	<b>53</b>
<b>II.3 Le questionnaire .....</b>	<b>53</b>
<b>II.4 Distribution et recueil .....</b>	<b>54</b>
<b>II.5 Analyse statistique .....</b>	<b>54</b>
<b>III- RESULTATS .....</b>	<b>55</b>
<b>III.1 Participation .....</b>	<b>55</b>
<b>III.2 Caractéristiques des centres répondeurs .....</b>	<b>55</b>
III.2.1 Types de réanimation .....	55
III.2.2 Nombre d'accouchements annuels .....	55
III.2.3 Nombre d'entrées annuelles en réanimation .....	57
III.2.4 Nombre d'EST annuelles .....	58
<b>III.3 Incidence des EST .....</b>	<b>60</b>
III.3.1 Incidence des EST en fonction du type de réanimation .....	60
III.3.2 Incidence des EST en fonction du nombre d'entrées en réanimation .....	60
<b>III.4 Fréquence des EST .....</b>	<b>61</b>
III.4.1 Fréquence des EST par nombre d'entrées en réanimation .....	61
III.4.2 Fréquence des EST par nombre d'accouchements .....	62
<b>III.5 Mise en œuvre des exsanguino-transfusions .....</b>	<b>62</b>
III.5.1 Indications des EST .....	63
III.5.2 Pathologies responsables des EST réalisées .....	66
III.5.3 Modalités de réalisation des EST .....	68
<i>III.5.3.a Protocoles utilisés .....</i>	<i>68</i>
<i>III.5.3.b Opérateur réalisant l'EST .....</i>	<i>68</i>
<i>III.5.3.c Matériel et montage utilisés pour réaliser l'EST .....</i>	<i>69</i>
<i>III.5.3.d Automatisation des échanges .....</i>	<i>70</i>
<i>III.5.3.e Voie(s) d'abord préférentielle(s) .....</i>	<i>70</i>
<i>III.5.3.f Durée moyenne de la procédure .....</i>	<i>71</i>
III.5.4 EFS et produits sanguins labiles .....	72
<i>III.5.4.a Localisation des sites EFS .....</i>	<i>72</i>
<i>III.5.4.b Types de PSL fournis par les EFS .....</i>	<i>72</i>

III.5.4.c Préparation des PSL .....	73
<b>III.6 Délais .....</b>	<b>74</b>
III.6.1 Délai moyen entre prescription et distribution des PSL .....	74
III.6.2 Délai moyen entre indication et réalisation de l'EST .....	76
III.6.3 Délai de mise en œuvre allongé .....	77
<b>III.7 Commentaires libres .....</b>	<b>77</b>
<b>III.8 Analyse des protocoles transmis .....</b>	<b>78</b>
III.8.1 Bilans biologiques avant l'EST .....	78
III.8.2 Produits sanguins labiles utilisés .....	81
III.8.3 Préparation du patient et voie d'abord .....	83
III.8.4 Opérateur .....	84
III.8.5 Matériel et montage .....	84
III.8.6 Volumes échangés .....	84
III.8.7 Méthode et étapes de l'échange .....	85
III.8.8 Rythme et durée de l'échange .....	85
III.8.9 Traitements associés .....	86
III.8.10 Surveillance et suivi du patient .....	87
<b>IV- DISCUSSION .....</b>	<b>90</b>
<b>V- ANNEXES .....</b>	<b>103</b>
<b>V.1 Annexe 1</b> : nomogramme de Bhutani .....	103
<b>V.2 Annexe 2</b> : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST pour les nouveaux nés $\geq 35$ SA issues de l'American Academy of Pediatrics .....	103
<b>V.3 Annexe 3</b> : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST pour les nouveau-nés $\geq 35$ SA du CNRHP et de la SFN, adaptées des recommandations de l'AAP .....	103
<b>V.4 Annexe 4</b> : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST issues des recommandations Norvégiennes .....	104
<b>V.5 Annexe 5</b> : exemple de courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST du National Institute for Care and Excellence, recommandations anglaises .....	104
<b>V.6 Annexe 6</b> : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST proposées par le CNRHP depuis 2019 pour les prématurés $< 35$ SA .....	105
<b>V.7 Annexe 7</b> : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST de Van Imhoff, recommandations des Pays-Bas .....	106
<b>V.8 Annexe 8</b> : différents dispositifs de photothérapie .....	107
<b>V.9 Annexe 9</b> : arbres décisionnels du CNRHP guidant la prise en charge de l'ictère néonatal par la photothérapie .....	108

<b>V.10 Annexe 10</b> : arbres décisionnels du CNRHP guidant l'indication à l'exsanguino-transfusion .....	109
<b>V.12 Annexe 11</b> : liste des maternités de niveau III contactées dans le cadre de notre étude .....	110
<b>V.11 Annexe 12</b> : Questionnaire distribué aux maternités de niveau III en France dans le cadre de notre étude .....	114
<b>V.13 Annexe 13</b> : Commentaires libres rédigés en fin de questionnaire .....	117
<b>V.14 Annexe 14</b> : courbes de seuil d'indication à l'EST de Diamond (1995) fournies par le protocole les utilisant .....	118
<b>V.15 Annexe 15</b> : matériel nécessaire à l'EST et disponible dans le kit VYGON® ..	118
<b>V.16 Annexe 16</b> : Nombre de cas d'encéphalopathie hyperbilirubinémique chronique de 1967 à 2002 en relation avec la prévalence de l'allaitement maternel et la durée de séjour en maternité .....	119
 <b>VI- REFERENCES</b> .....	 <b>120</b>

# Liste des figures, schémas et tableaux

## FIGURES

- Figure 1.** Répartition des centres répondeurs en fonction de leur type de réanimation.
- Figure 2.** Répartition des centres répondeurs en fonction du nombre moyen d'accouchements réalisés par an.
- Figure 3.** Nombre d'accouchements réalisés par an dans les centres répondeurs de 2012 à 2017.
- Figure 4.** Répartition des centres répondeurs en fonction du nombre moyen d'entrées par an en réanimation.
- Figure 5.** Nombre d'entrées annuelles en réanimation dans les centres répondeurs de 2012 à 2017.
- Figure 6.** Répartition des réanimations en fonction du nombre moyen d'EST annuelles pratiquées.
- Figure 7.** Répartition des EST INBORN et OUTBORN en fonction du type de réanimation
- Figure 8.** Evolution de l'incidence des EST entre 2012 et 2017 dans les centres répondeurs en fonction du type de réanimation.
- Figure 9.** Incidence moyenne des EST en fonction du nombre d'entrées en réanimation dans les centres répondeurs.
- Figure 10.** Fréquence des EST pour 100 000 accouchements en fonction du nombre moyen d'accouchements par an dans les centres répondeurs.
- Figure 11.** Critères posant l'indication à l'EST dans les centres répondeurs.
- Figure 12.** Courbes de seuil d'indication à l'EST utilisées dans les centres répondeurs.
- Figure 13.** Indications formelles à réaliser une EST dans les centres répondeurs.
- Figure 14.** Répartition des pathologies responsables des EST réalisées par les centres répondeurs.
- Figure 15.** Evolution des pathologies responsables des EST sur la période 2012-2017.
- Figure 16.** Protocoles utilisés dans les centres répondeurs pour la réalisation des EST.
- Figure 17.** Personnes ayant réalisé l'EST dans les centres répondeurs.
- Figure 18.** Matériel et montage utilisés pour réaliser l'EST.
- Figure 19.** Technique utilisée pour réaliser les échanges lors de l'EST.
- Figure 20.** Voie(s) d'abord préférentielle(s) utilisée(s) pour réaliser l'EST.

- Figure 21.** Durée moyenne de l'EST (hors pose de voie) dans les centres répondeurs.
- Figure 22.** Situation des EFS délivrant les PSL dans les centres répondeurs.
- Figure 23.** PSL fournis par les EFS dans les centres répondeurs.
- Figure 24.** EFS préparant les PSL demandés par les centres répondeurs.
- Figure 25.** Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction du type de PSL délivré par leur(s) EFS.
- Figure 26.** Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction de la situation de leur(s) site(s) EFS.
- Figure 27.** Délai moyen entre indication et réalisation de l'EST dans les centres répondeurs.
- Figure 28.** Causes de délai de mise en route de l'EST de plus de 6 heures.
- Figure 30.** Examens réalisés lors du bilan pré-EST prévu dans les protocoles étudiés.
- Figure 31.** Examens réalisés lors du bilan étiologique prévu dans les protocoles étudiés.
- Figure 32.** Examens réalisés lors du bilan maternel pré-EST prévu dans les protocoles étudiés.
- Figure 33.** Caractéristiques des GCR commandés et précisés dans les protocoles étudiés.
- Figure 34.** Caractéristiques des PFC commandés précisés dans les protocoles étudiés.
- Figure 35.** Voie(s) d'abord préférentielle(s) pour l'EST dans les protocoles étudiés.
- Figure 36.** Examens réalisés au cours de l'EST dans les protocoles étudiés
- Figure 37.** Examens réalisés lors du bilan post-EST dans les protocoles étudiés

## **SCHEMAS**

- Schéma 1.** Cycle de la bilirubine
- Schéma 2.** Arbre de classification des ictères du nouveau-né et leurs étiologies
- Schéma 3.** Mécanisme de la photothérapie
- Schéma 4.** Facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie
- Schéma 5.** Robinet 4 voies spécifique
- Schéma 6.** Montage proposé pour l'exsanguino-transfusion utilisant le robinet 4 voies spécifique

## **TABLEAUX**

- Tableau 1 :** BIND score

# I- INTRODUCTION

L'hyperbilirubinémie non conjuguée survient chez la majorité des nouveau-nés à terme ou prématurés au décours de la naissance (1). Elle est le plus souvent bénigne, physiologique et transitoire. Sous l'influence de facteurs ou conditions à risque, l'hyperbilirubinémie peut devenir sévère et induire des lésions neurotoxiques responsables d'encéphalopathies hyperbilirubinémiques. Ces encéphalopathies restent un problème d'actualité car elles surviennent encore de nos jours, favorisées entre autre par la sortie précoce des maternités (2-4).

L'exsanguino-transfusion a été le premier traitement décrit pour lutter contre la toxicité de la bilirubine et reste l'option thérapeutique la plus efficace pour faire diminuer rapidement la concentration de bilirubine sanguine (5,6). Cette technique repose sur l'échange d'une à deux masse(s) sanguine(s) du nouveau-né, éliminant en même temps une grande partie de la bilirubine non conjuguée circulante. Elle permet aussi d'éliminer les globules rouges pathologiques ou recouverts d'anticorps maternels, ainsi que les anticorps circulants lors d'incompatibilité fœto-maternelle. Du fait des progrès techniques importants de la photothérapie et en particulier du développement de la photothérapie intensive, le recours à l'exsanguino-transfusion est devenu très rare. La photothérapie est un traitement symptomatique et non invasif contrairement à l'exsanguino-transfusion qui est un traitement invasif et à risque de complications. La réalisation d'une exsanguinotransfusion nécessite donc une bonne organisation, sollicite des intervenants de plusieurs disciplines et mobilise leur temps. La réduction du nombre d'opérateurs expérimentés a renforcé la nécessité d'avoir à disposition un protocole technique précis pour guider ce geste rare mais parfois inévitable.

Nous nous sommes intéressés à la pratique des EST dans les maternités de niveau III en France. Leur fréquence et incidence, leur indication et étiologies, la manière dont elles sont réalisées, les difficultés rencontrées lors de leur réalisation ont été étudiées. L'objectif était de faire un état des lieux de cette pratique en France et d'étudier les protocoles guidant sa réalisation.

## I.1 LE CYCLE DE LA BILIRUBINE

### I.1.1 Production

La bilirubine est le produit de la dégradation de l'hème par l'enzyme hème-oxygénase. La majorité de la bilirubine est produite lors de la dégradation de l'hémoglobine : lors de la destruction des globules rouges (75%) ou si l'érythropoïèse est inefficace (7,8). L'autre partie est produite lors de la dégradation d'autres protéines contenant de l'hème comme les cytochromes ou la myoglobine. La dégradation de l'hème produit du fer, du CO et de la biliverdine en quantité équimolaire. La biliverdine va être convertie en bilirubine non conjuguée (BNC) par la biliverdine-réductase. La BNC circulante est hydrophobe, liposoluble et va fortement se lier à l'albumine sanguine pour être transportée (8).

### I.1.2 Conjugaison

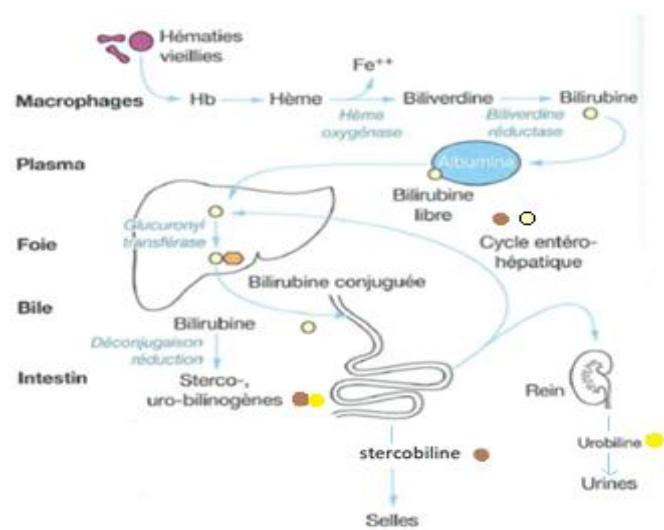
La BNC est transportée par l'albumine jusqu'au foie et captée par les hépatocytes. L'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) procède à sa conjugaison avec de l'acide glucuronique, ce qui produit de la bilirubine conjuguée (BC).

### I.1.3 Excrétion et cycle entéro-hépatique

La bilirubine conjuguée (BC), considérée comme non toxique, est hydrosoluble et va être excrétée via la bile dans le tube digestif. Dans le tube digestif, la BC ne peut pas être réabsorbée par la muqueuse intestinale. Elle est déconjugée par la bêta-glucuronidase de la muqueuse intestinale puis transformée en stercobilinogène et urobilinogène par des enzymes bactériennes présentes dans le tube digestif. Une partie du stercobilinogène est excrétée directement dans les selles sous forme de stercobiline après transformation par les enzymes bactériennes. L'autre partie du stercobilinogène, la bilirubine non conjuguée restante et l'urobilinogène sont réabsorbés par la muqueuse intestinale vers la circulation sanguine (8). L'urobilinogène est dirigé vers les reins, où il est éliminé dans les urines sous forme d'urobiline. Le stercobilinogène et la BNC vont eux être redirigés vers le foie. La BNC va à nouveau y être conjuguée puis réexcrétée avec le stercobilinogène via la bile, dans le tube digestif. Celui-ci va à nouveau former de la stercobiline excrétée dans les selles.

Le cycle de la bilirubine est résumé en *Schéma 1*.

**Schéma 1.** Cycle de la bilirubine (item 275, ictère flashcards, Quizlet)



## I.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERBILIRUBINEMIE NON CONJUGUEE NEONATALE

Chez les nouveau-nés et particulièrement chez les nouveau-nés prématurés, il existe un déséquilibre postnatal entre la capacité augmentée des nouveau-nés à produire de la bilirubine et leur capacité limitée à l'excréter (7).

La production de bilirubine est augmentée par rapport à l'adulte car le nombre d'érythrocytes est plus important, leur durée de vie diminuée, et leur turn-over augmenté en période néonatale (7,9).

De plus, la capacité des hépatocytes à capter la bilirubine est diminuée. Leur capacité à la conjuguer est également diminuée, due à une déficience relative de l'UGT1A1 pendant les 2 premières semaines de vie (7,10).

S'ajoute à cela un cycle entéro-hépatique augmenté (7,9) : peu de bactéries sont présentes dans la lumière intestinale, donc peu de bilirubine non conjuguée est transformée en stercobilinogène et urobilinogène. La majorité de la BNC est alors réabsorbée vers la circulation sanguine et doit être transportée vers le foie pour être à nouveau conjuguée puis excrétée.

Ce déséquilibre entre production et excrétion est caractéristique du métabolisme de la bilirubine en période néonatale et concourt à une augmentation de la BNC pendant cette période.



## I.3 ETIOLOGIES DES HYPERBILIRUBINEMIES NON CONJUGUEES NEONATALES

L'hyperbilirubinémie néonatale peut être transitoire et physiologique, on parle alors d'hyperbilirubinémie néonatale bénigne. Elle surviendra chez une grande majorité des nouveau-nés pendant la première semaine de vie, soit environ 60% de ceux à terme et environ 80% des prématurés (7,11). La bilirubine progresse dans les 3 à 5 premiers jours de vie avant d'atteindre un plateau, puis diminue lentement sur les 15 jours suivants. L'importance et la durée du pic varient selon plusieurs facteurs dont le régime alimentaire, notamment l'allaitement maternel, l'ethnie ou l'âge gestationnel (11,12). Des valeurs normales de la BNC en fonction de l'âge post-natal en heures sont disponibles et référencées sous forme de nomogrammes dont le plus connu est le nomogramme de Bhutani (*Annexe 1*).

L'hyperbilirubinémie est considérée comme pathologique lorsque la bilirubinémie totale dépasse le 95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge sur le nomogramme de Bhutani indépendamment de son étiologie (5,13). Elle est prolongée si elle persiste au-delà de 2 semaines. Dans ces 2 cas, l'hyperbilirubinémie n'est plus considérée comme physiologique et des facteurs de risque ou pathologies à risque d'hyperbilirubinémie sévère doivent être recherchés (7). Ces facteurs et pathologies ont été définis à risque après analyse rétrospective de cas d'hyperbilirubinémie sévère et peuvent être « classés » selon leur interaction avec le métabolisme de la bilirubine.

### I.3.1 Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie néonatale sévère

- Des facteurs **augmentent la production** de BNC. Parmi eux, la polyglobulie lors de la dégradation des globules rouges, le céphalhématome lors de sa résorption, la macrosomie sur diabète maternel par polyglobulie ou par érythropoïèse inefficace.
- Des facteurs **diminuent l'excrétion** de BNC. Parmi eux, le polymorphisme de l'enzyme de conjugaison UGT1A1 avec une activité de conjugaison de la BNC diminuée. Ce facteur de risque est surtout présent chez les ethnies Asiatique et Africaine (10).
- Enfin des facteurs **augmentent le cycle entéro-hépatique** de la bilirubine. L'allaitement maternel inefficace, qui a ses étiologies propres, entraîne à la fois une augmentation de production de BNC, une diminution de son excrétion et une

augmentation du cycle entéro-hépatique par diminution des apports caloriques et hydriques (7).

### **I.3.2 Pathologies à risque d'hyperbilirubinémie néonatale sévère**

Certaines pathologies **augmentent la production de BNC**. Parmi elles les maladies hémolytiques constitutionnelles ou acquises sont les plus fréquentes. Les hémolyses sur allo-immunisations ABO, Rh ou de sous-groupes sont majoritaires. Les anomalies de membranes érythrocytaires (sphérocytose, elliptocytose), les hémolyses par déficits en enzymes érythrocytaires comme le G6PD ou la pyruvate kinase, la porphyrie congénitale en font partie (2,14). Le sepsis est également une pathologie à risque, probablement par stress oxydatif mais sans que le mécanisme soit totalement compris (15).

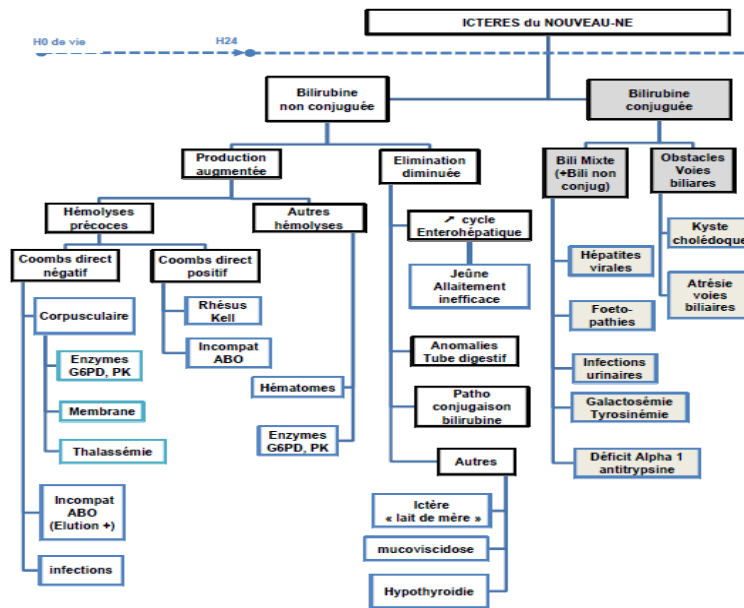
D'autres pathologies **diminuent l'excrétion de la BNC**, notamment les déficits héréditaires en UGT1A1, l'enzyme qui permet normalement la conjugaison de la BNC puis son élimination. Parmi eux la maladie de Crigler-Najjar, due à une anomalie génétique autosomique récessive ou dominante, entraînant l'inactivité de l'enzyme UGT1A1 (type I) ou une forte diminution de son activité (type II). Également, le syndrome de Gilbert, dû à une mutation du gène codant l'UGT1A1 qui diminue la production de cette l'enzyme. Il y a aussi l'hypothyroïdie congénitale, la galactosémie, le pan hypopituitarisme.

D'autres pathologies **augmentent le cycle entéro-hépatique** de la bilirubine. Parmi elles les pathologies entraînant une hypomotilité intestinale, par occlusion fonctionnelle ou anatomique, favorisant la déconjugaison de la BC et la réabsorption de la BNC.

La prématurité favorise ces 3 mécanismes par immaturité du métabolisme de la bilirubine (9).

Les principaux facteurs et pathologies à l'origine des hyperbilirubinémies néonatales permettent de différencier les ictères néonataux par excès de production et les ictères par défaut d'élimination de la bilirubine, et sont à l'origine d'ictères d'apparition précoce ou retardée. Cette classification des ictères néonataux en fonction des pathologie et facteurs étiologiques est illustrée en *Schéma 2*.

**Schéma 2** : arbre de classification des ictères du nouveau-né et leurs étiologies (Arbre des étiologies des hyperbilirubinémies néonatales - Docteur Anne Cortey – CNRHP- 2016)



### I.3.3 Hyperbilirubinémie sévère

Les facteurs ou pathologies à risque citées ci-dessus, seuls ou combinés, peuvent aboutir à une hyperbilirubinémie sévère, définie par un taux de bilirubine totale sanguine (BTS) > 360µmol/L dans les 96 premières heures de vie ou > 420µmol/L après la 96<sup>ème</sup> heure de vie. En cas d’hyperbilirubinémie sévère et en présence de facteurs de vulnérabilité du système nerveux central à la bilirubine, le risque de neurotoxicité est accru.

## I.4 HYPERBILIRUBINEMIE ET TOXICITE CEREBRALE

### I.4.1 Diffusion dans le système nerveux central

Pour être excrétée, la BNC sanguine doit se lier fortement à l’albumine afin d’être transportée vers le foie. En cas d’hyperbilirubinémie non conjuguée sévère, les récepteurs de l’albumine vont être saturés et une fraction de la BNC restera non liée à l’albumine. C’est la fraction de la bilirubine non conjuguée non liée à l’albumine ou BNL. La BNC fixée à l’albumine ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique sauf si celle-ci est altérée (8). En revanche la BNL, très liposoluble, peut la franchir librement et diffuser dans le cerveau et le liquide céphalo-rachidien (16). Cette diffusion dépend d’un équilibre dynamique via un gradient de concentration de BNL entre le secteur vasculaire et extravasculaire (17–19). Il existe des mécanismes protecteurs permettant son élimination du système nerveux central.

Des transporteurs ATP dépendants au niveau des cellules endothéliales capillaires de la barrière hémato-méningée et de l'épithélium des plexus choroïdes éliminent la BNL vers la circulation sanguine (16,20). La bilirubine oxydase et le cytochrome P-450 peuvent dégrader la BNL (16). Mais à haute concentration et lors d'une exposition prolongée, les mécanismes de défense sont dépassés et la BNL se fixe sur les membranes cellulaires (21).

#### **I.4.2 Mécanismes de neurotoxicité de la BNL**

Les mécanismes de toxicité de la BNL tant au niveau moléculaire, cellulaire ou tissulaire ainsi que les facteurs de vulnérabilité ou de réversibilité de cette toxicité ne sont encore que partiellement compris malgré des années de recherche (8,19,22).

La BNL a une toxicité essentiellement neuronale. Au niveau cellulaire, elle agirait au niveau de la membrane plasmique, mitochondriale et du reticulum endoplasmique (22). Elle induirait des perturbations métaboliques par stress oxydatif. Elle interfèrerait avec la synthèse d'ADN et y induirait des cassures, et elle empêcherait la synthèse de protéines et leur mécanisme de phosphorylation (7,16,23). Elle inhiberait les enzymes mitochondriales provoquant un effondrement de l'énergie mitochondriale. Elle perturberait les échanges ioniques avec une augmentation de la concentration intracellulaire d'eau, de sodium et de calcium. Elle provoquerait la libération excessive de glutamate et limiterait sa récupération par les astrocytes, provoquant une surexcitation toxique neuronale (16,20,22).

Ces phénomènes concouraient à la formation d'enzymes protéolytiques, à l'activation des voies de l'apoptose cellulaire. En fonction de la durée et de la sévérité de l'exposition, la BNL mènerait à la nécrose cellulaire (16,22). Il en résulterait également une réduction des arborisations dendritiques et axonales. Les oligodendrocytes réduiraient leur synthèse de myéline et produiraient des radicaux libres. Les astrocytes et la microglie libéreraient des cytokines pro-inflammatoires (16,22).

#### **I.4.3 Localisation sélective**

La BNL va préférentiellement se fixer au niveau de certaines cellules du cerveau. Les mécanismes de cette neurotoxicité sélective sont encore peu compris (22,23). Les cellules du pallidum, des noyaux sub-thalamiques, des noyaux cochléaire, oculomoteur et vestibulaire, les cellules de l'hippocampe et les cellules de Purkinje du cervelet sont préférentiellement

atteintes (19,20,22). Ces atteintes sont responsables de différents tableaux cliniques neurologiques : encéphalopathies hyperbilirubinémiques et atteinte auditive (19,20).

## I.5 RISQUE DE NEUROTOXICITE DE LA BILIRUBINE

### I.5.1 Conditions à risque de neurotoxicité aggravée de la bilirubine

Le risque de toxicité cérébrale de la BNL est complexe et multifactoriel. Il dépend de l'importance de la concentration de la BNL dans le système nerveux central et de la durée d'exposition du tissu cérébral à la BNL (7,17,22–24). Il dépend également de la présence de facteurs de vulnérabilité du SNC à la toxicité de la BNL qui varient en fonction de chaque individu et de ses comorbidités (25). Aucun seuil de durée ou de concentration n'est établi à ce jour (16).

- La forte **concentration** de BNL au niveau cérébral va dépendre de la concentration de BNL sanguine qui va diffuser librement entre le compartiment vasculaire et cérébral. Les facteurs augmentant la concentration de la BNL sanguine sont la sévérité de l'hyperbilirubinémie par dépassement des capacités de liaison de la BNC à l'albumine, et donc les facteurs et pathologies à risque d'hyperbilirubinémie sévère. Le déficit en récepteurs à la BNC liée à une hypoalbuminémie, ainsi que les facteurs altérant la liaison de la BNC à l'albumine augmentent également la concentration vasculaire de BNL (7,18,24,26). Certains médicaments compétiteurs de la BNL, la prématurité, le sepsis, l'hypotrophie ou encore l'acidose favorisent ses mécanismes (18,27,28).
- La **durée d'exposition** à la BNL va dépendre de la rapidité d'élimination de la BNL au niveau du SNC et donc de la rapidité d'élimination de la BNL sanguine (18,24). La durée d'exposition à la BNL dépend donc de la précocité et de l'efficacité du traitement entrepris.
- La toxicité cérébrale de la bilirubine dépend aussi de la **vulnérabilité du SNC**. L'altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique va faciliter le passage de la BNL (19,24). Le sepsis, l'acidose, l'hyperosmolarité ou la déshydratation, et l'asphyxie peuvent en être responsables (7,18,28). L'immaturation du système nerveux central chez le prématuré le rend plus vulnérable à la BNL car les neurones en cours de différenciation seraient particulièrement susceptibles à la toxicité de la BNL (7,8,20,22).

Au total, la prématurité, les maladies hémolytiques avec hémolyse rapide et précoce, notamment le déficit en G6PD, l'asphyxie néonatale, le sepsis ou l'instabilité thermique, l'acidose, l'hypotrophie et l'hypoalbuminémie <40g/L sont les conditions à risque de neurotoxicité (5,7,16,25,27–29). Ces conditions à risque vont déterminer la surveillance du patient et la précocité des interventions thérapeutiques pour réduire le risque d'atteinte cérébrale.

### **I.5.2 Mesurer le risque de toxicité cérébrale**

**La bilirubinémie totale sanguine (BTS)**, à elle seule, est faiblement corrélée au risque de neurotoxicité de la BNC car elle n'est pas le reflet de tous les mécanismes complexes intervenant dans la neurotoxicité de la BNC (4,24,30,31). Elle n'est pas le reflet de la diffusion et de la concentration de la BNL dans le SNC, ni le reflet de la liaison BNC-albumine, ni de la production de BNL (7,17). Elle a une très bonne sensibilité mais une faible spécificité pour identifier les enfants à risque de neurotoxicité (29). Il semblerait néanmoins que le risque d'atteinte du SNC augmente au-delà de 340 $\mu$ mol/L de BTS sans qu'aucun seuil de sécurité ne puisse être défini (32,33). Des cas d'encéphalopathies ont déjà été diagnostiqués à des taux faibles de BTS, notamment chez les prématurés (8,25,30,34,35). Elle reste néanmoins le critère principal d'indication à débiter un traitement (24,35).

**Le rapport BNC/Albumine** est mieux corrélé au taux sanguin de BNL et est souvent utilisé comme prédicteur de son taux, et donc du risque de toxicité cérébrale. Mais il ne tient pas compte de la capacité de liaison de l'albumine qui varie entre les nouveau-nés, selon leurs comorbidités, ainsi qu'avec l'âge et le terme (36). Ce rapport sous-estime donc le taux de BNL sanguin (24). Il peut néanmoins être utilisé en association avec la BTS pour estimer le risque de toxicité cérébrale et poser l'indication à un traitement (24,36).

**La BNL sanguine** serait un meilleur reflet du risque de neurotoxicité de la BNC car elle prend en compte l'hypoalbuminémie et la présence de compétiteurs de la liaison albumine-bilirubine (16,17,35–37). Mais elle ne tient pas compte des facteurs de vulnérabilité individuels qui majorent la toxicité de la BNL pour un même taux de BNL donné (24). Aucun seuil de toxicité n'est défini. Il semblerait qu'au-delà de 1 $\mu$ g/L en phase aigüe, des atteintes des potentiels évoqués du tronc cérébral apparaissent (38). Le CNRHP (39) propose des seuils

devant entraîner une escalade thérapeutique :  $>1\mu\text{g/dl}$  chez le NN  $>37\text{SA}$ ,  $>0,8\mu\text{g/dl}$  chez le NN entre 35-37SA et  $>0,5\mu\text{g/dl}$  chez le NN  $<28\text{SA}$ . Néanmoins son dosage n'est pas fait en routine dans la plupart des laboratoires (16,36).

**La bilirubine intra-érythrocytaire (BIE)** correspond au dosage de la fraction de la BNL fixée aux phospholipides membranaires des globules rouges. Elle reflète la liaison de la BNL aux phospholipides membranaires de toutes les membranes dont celles du SNC. Un taux supérieur à  $12\text{-}13\mu\text{mol}$  par litre de globules rouges chez le prématuré, ou  $>15\text{-}17\mu\text{mol}$  par litre de globules rouges chez le nouveau-né à terme est associé à un risque de toxicité cérébrale (16,39). Mais à nouveau ce dosage n'est pas fait partout (16).

En dehors de la BTS, le CNRHP (39) recommande le dosage de la BNL ou de la BIE quand ils sont disponibles. Ils permettent d'apprécier la qualité de la liaison bilirubine-albumine et de repérer les situations à risque de neurotoxicité augmentée pour guider l'indication aux traitements et notamment à l'EST, afin d'optimiser la prise en charge des patients (39).

## I.6 MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPERBILIRUBINEMIE NEONATALE

La bilirubine non conjuguée va venir se déposer dans différents tissus et va être responsable de tableaux cliniques variables en manifestations cliniques et en gravité.

### I.6.1 Ictère néonatal

L'ictère néonatal, anciennement appelé jaunisse, correspond à la coloration jaune de la peau et téguments produite par les dépôts tissulaires cutané et sous-cutané de bilirubine non conjuguée (BNC). Il peut être détecté visuellement de manière directe ou visualisé en appuyant sur la peau (reflet ictérique). Cette coloration apparaît d'abord au niveau de la face et évolue de manière céphalo-caudale. Elle peut atteindre le corps entier en incluant les paumes et les plantes. Les dépôts peuvent atteindre la sclère, l'ictère est alors appelé conjonctival.

### I.6.2 Encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA)

Son expression clinique est le reflet des atteintes tissulaires préférentielles de la BNL au niveau cérébral (pallidum, noyaux sous-thalamiques, noyaux gris centraux, noyau

cochléaire, noyau oculomoteur, noyau vestibulaire, hippocampe et cellules de Purkinje du cervelet) (5,22). L'EHA évolue typiquement en 3 phases, définie chacune par des anomalies portant sur 3 critères à l'examen clinique neurologique : l'état de conscience ou l'éveil, le tonus musculaire, les pleurs ou cris.

- A la **phase précoce** les signes cliniques sont peu spécifiques et parfois discrets. L'enfant est somnolent mais réveillable. Il est légèrement ou modérément hypotonique. Les pleurs sont aigus.
- La **phase intermédiaire** apparaît si aucun traitement n'est mis en place. L'enfant est alors léthargique avec une succion faible ou est agité avec une succion exacerbée. Il est irritable, difficilement consolable. Progressivement il devient hypertonique surtout au niveau des extenseurs avec un retrocolis et un opisthotonos. Les pleurs sont stridents (34). A ces stades initiaux, les lésions sont éventuellement réversibles par traitement rapide et adapté (25,40).
- A la **phase avancée** apparaissent des apnées, une anorexie, de la fièvre, des convulsions puis un état semi-comateux évoluant vers le coma. L'hypertonie est majeure avec des mouvements de pédalage ou des myoclonies des mains et des pieds. Les cris sont irrépressibles ou absents (2,34). Le décès survient par défaillance respiratoire ou par état de mal convulsif irréductible.  
La phase avancée correspond à des lésions irréversibles avec séquelles neurologiques chroniques même si un traitement adapté rapidement mis en place permet d'en réduire la sévérité (25).

Quand le tableau clinique d'EHA n'est pas complet ou atypique, on appelle les signes cliniques présents « BIND » pour « bilirubin induced neurologic dysfunction », ils correspondent à des formes frustrées d'EHA.

Un score appelé **BIND-score** (*Tableau 1*), a été développé pour détecter l'apparition, évaluer la sévérité et suivre la progression de l'EHA (25). Les différentes atteintes neurologiques sont notées de 1 à 3 en fonction de leur sévérité. Elles sont regroupées en 3 stades de gravité : Stade 1A, atteinte minime. Stade 1B, atteinte s'aggravant mais réversible sous traitement. Stade 2, avancée et majoritairement irréversible mais améliorable avec un traitement. Le score final pondère la sévérité de l'atteinte cérébrale et le risque de séquelles neurologiques (28,41).



**Tableau 1 : BIND score (41)**

Signes neurologiques de la toxicité de la bilirubine à la phase aigüe (encéphalopathie aigüe hyperbilirubinémique)

BIND score clinique d'évaluation de sévérité de l'encéphalopathie aigüe hyperbilirubinémique (EHA) chez les enfants avec dosage sanguin de bilirubine totale >95ème percentile (diagnostic et évolution) Johnson L., Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM, Journal of Perinatology, 2009			
Signes neurologiques à l'examen	BIND score	stade d'encéphalopathie aigüe hyperbilirubinémique	
<b>niveau de conscience/éveil</b>			
Normal		0	aucun
endormi mais "réveillable", mange et réclame moins		1	léger
Léthargie, succion faible et/ou irritable, excitable avec succion forte		2	modéré ou intermédiaire
semi-coma, apnée, ne s'alimente pas, convulsion, coma		3	avancé
<b>tonus musculaire</b>			
normal		0	aucun
hypotonie persistante légère à modérée		1	léger
hypotonie légère à modérée avec hyperextension du cou ou du tronc à la stimulation		2	modéré ou intermédiaire
Retrocollis persistant et opisthotonos-pédalage ou secousses musculaires des mains et des pieds		3	avancé
<b>Cri et pleurs</b>			
normal		0	aucun
tonalité très aigüe quand éveillé		1	léger
Cri perçant avec difficulté à être consolé		2	modéré ou intermédiaire
Inconsolable ou pas de pleurs ou cri faible		3	avancé
	total		
	BIND score		
BIND: "Bilirubin induced neurological dysfunction"			
<b>pronostic et score total</b>			
<b>Score =7-9 : EHA avancée:</b>			
urgence d'une intervention adaptée pour réduire la bili tot et limiter les séquelles et potentiellement corriger l'atteinte aigüe			
<b>Score = 4-6 :EHA modérée ou intermédiaire:</b>			
urgence d'une intervention adaptée pour réduire la bili tot car réversibilité presque certaine de l'atteinte neurologique			
<b>Score = 1-3: EHA légère ou discrète.</b> Des PEA pathologiques à ce stade sont des éléments en faveur d'une EHA modérée ou intermédiaire. Un suivi des PEA permet d'évaluer la réversibilité de la toxicité neurologique			

### I.6.3 Encéphalopathie hyperbilirubinémique chronique (EHC)

Elle correspond aux séquelles d'une encéphalopathie hyperbilirubinémique aigüe non ou mal traitée. La grande majorité des enfants ayant développé une EHC ont manifesté certains voire tous les signes d'EHA, mais ce n'est pas toujours le cas (2,5). Le dysfonctionnement neurologique est ici permanent (16). On parle également d'ictère nucléaire devant la coloration jaune des ganglions de la base et des noyaux du tronc préférentiellement atteints par la BNC et visible en autopsie (9,19). Ce terme est encore utilisé aujourd'hui pour regrouper les manifestations cliniques de l'EHC (19).

Cliniquement, l'EHC apparaît souvent dans la première année de vie. Elle est caractérisée par une association variable entre une atteinte extra-pyramidale, des anomalies oculomotrices, des anomalies auditives et une hypoplasie de l'émail des dents de lait (2,34). Il existe alors des anomalies de mouvement comme une chorée-athétose, un ballisme, des trémulations ou une dystonie. Il existe également un strabisme ou une paralysie oculomotrice notamment dans le regard vers le haut, ainsi que des anomalies neurosensorielles auditives

avec baisse de l'audition ou surdité. Les fonctions cognitives sont en général épargnées, mais un déficit intellectuel peut exister (2,5,42).

Le diagnostic se fait grâce à l'association d'une histoire clinique évocatrice (hyperbilirubinémie, EHA), d'éléments cliniques compatibles, d'une perturbation des potentiels évoqués auditifs (PEA) et d'images d'hypersignaux des noyaux gris centraux en T1 et T2 à l'IRM (16,20).

Le risque de développer une EHC au-delà de  $426\mu\text{mol/L}$  de BTS est de 1 sur 17, et au-delà de  $598\mu\text{mol/L}$  il est de 1 sur 7 (43). Sa mortalité est fréquente et estimée à 10%, et ses séquelles permanentes sont évaluées à au moins 70% (44). Récemment, il existe une inquiétude sur la résurgence de cette pathologie (3,4,8,32,34,45). L'incidence de l'ictère nucléaire est estimée entre 1 cas pour 55 000 à 100 000 naissances selon les études le plus récentes, mais il n'existe pas de relevé fiable de l'incidence des EHB (31,43,46).

#### **I.6.4 Neuropathie auditive**

La perte d'audition et les dysfonctions auditives sont des complications connues de l'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale. Les voies auditives centrales et les structures rétro-cochléaires comme le noyau cochléaire, le noyau olivaire latéral supérieur et le noyau para-olivaire supérieur sont particulièrement sensibles à la toxicité de la BNL. Les fibres myélinisées du nerf auditif et le ganglion spiralé sont également atteints (42,47).

Ces lésions constituent un trouble appartenant au spectre des neuropathies auditives. La fonction de l'oreille interne n'est pas atteinte. L'anomalie se trouve au niveau de la transmission du signal de l'oreille interne vers le cerveau (48). Les oto-émissions acoustiques sont normales, par contre les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEA) montrent un allongement du temps de conduction et une diminution de l'amplitude des PEA, voire une absence total de potentiel (19,42). Ces anomalies concernent notamment les ondes III et V mais parfois aussi I. Ces atteintes sont souvent dose-dépendantes même si le seuil d'atteinte est inconnu (42,47–50). Elles peuvent apparaître à des concentrations même modérées de BTC et sont plus sévères à mesure que la BTC augmente (48,51).

Les anomalies des PEA sont détectables dès l'EHA, d'où leur importance dans la détection précoce de l'atteinte cérébrale de l'hyperbilirubinémie (42). Elles sont quasiment toujours

présentes au stade d'EHC et peuvent en être la seule manifestation (2,42). Elles sont parfois réversibles spontanément ou grâce à l'exsanguino-transfusion, mais peuvent aussi persister. Dans tous les cas, des difficultés existent dans la localisation ou la discrimination des sons ou des discours entraînant des troubles du langage.

Il existe également un risque d'atteinte cochléaire à de forts taux de BNC, bien au-delà du seuil d'indication à l'EST. Une perte d'audition plus ou moins sévère existe avec cette fois une anomalie des oto-émissions acoustiques (47).

L'incidence des atteintes auditives est évaluée entre 0,94% à 73,3% des nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie en fonction de sa sévérité (48).

## I.7 TRAITEMENTS DE PREMIERE INTENTION et INDICATIONS

### I.7.1 Poser l'indication à un traitement

#### *I.7.1.a Dosage de la bilirubine transcutanée et sanguine*

L'évaluation clinique visuelle de l'intensité de l'ictère cutané ne permet pas une évaluation fiable de la sévérité de l'hyperbilirubinémie néonatale et ne constitue donc pas une indication à débiter un traitement (7).

Le dosage transcutané de la bilirubinémie totale par un appareil adapté reflète bien le taux de BTS avant le 7<sup>ème</sup> jour de vie (35). Il permet une surveillance fiable de la cinétique de la bilirubinémie et réduit le nombre de prélèvements sanguins (52). Avec les anciens dispositifs de mesure de la BTC, celle-ci peut ne pas être corrélée au dosage de la BTS en fonction de la pigmentation cutanée du patient ou de son âge gestationnel (53). Les nouveaux dispositifs comme le BiliCheckTM® éliminent ces variables (7,53).

La mesure de la bilirubine transcutanée (BTC) doit néanmoins être confirmée par un prélèvement sanguin de la BTS lorsque les valeurs approchent ou dépassent le seuil d'indication à un traitement sur les courbes de référence. Le dosage de la BTS est toujours nécessaire pour poser l'indication à un traitement.

### ***1.7.1.b Courbes de seuil d'indication thérapeutique***

La valeur de BTS obtenue est reportée sur une courbe de seuil d'indication thérapeutique basée sur le taux de bilirubinémie totale, sans soustraction de la part conjuguée de la bilirubine sauf si celle-ci dépasse 50% de la BTS.

Les courbes d'indication thérapeutique donnent les valeurs de référence de la BTS au-delà desquelles la photothérapie ou l'exsanguino-transfusion doivent être initiées. Les valeurs seuil de BTS sont définies en fonction de l'âge post-natal en heures et pondérées par l'âge gestationnel et par la présence ou non de conditions à risque de neurotoxicité aggravée. Ses courbes de référence constituent des avis d'experts et ne sont pas « evidence-based ».

L'AAP (5) a produit des courbes de référence pour les nouveau-nés >35 SA visibles en *Annexe 2*. Le CNRHP (39) a adapté ces courbes pour créer les courbes de référence françaises de la SFN pour les NN  $\geq 35$ SA, visibles en *Annexe 3* (54). Les courbes Norvégiennes (*Annexe 4*) sont utiles pour les petits poids de naissance et les courbes NICE (55) (*Annexe 5*) permettent de surveiller les prématurés entre 25SA et 37SA (27). L'HAS (56) recommande l'utilisation des courbes de l'AAP (5) pour les nouveau-nés de plus de 35SA et les courbes NICE (55) pour les nouveaux nés de moins de 35SA. Le CNRHP (39) propose de nouvelles courbes depuis 2019 pour les nouveau-nés de moins de 35SA (*Annexe 6*) qui combinent les recommandations japonaises, les courbes NICE, les courbes de références Norvégiennes (*Annexe 4*) et celles des Pays-Bas (*Annexe 7*) (27,55,57,58).

## **1.7.2 Traitements de première ligne**

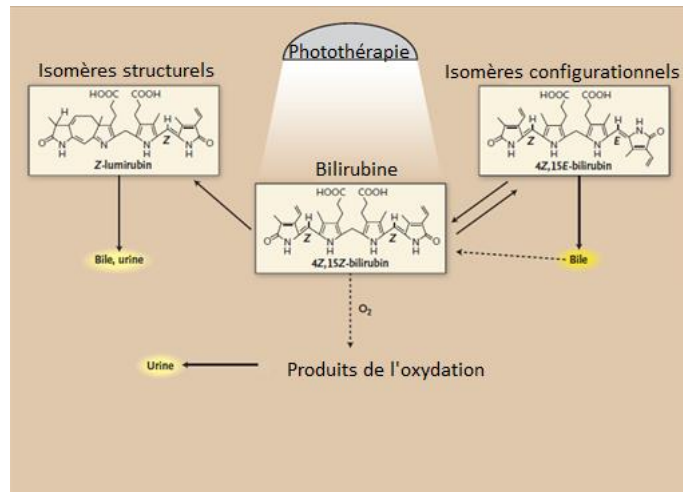
L'objectif des traitements de première ligne est de maintenir le taux de BTS en dessous des seuils de neurotoxicité et/ou ralentir sa progression pour prévenir les hyperbilirubinémies sévères, prévenir le risque de neurotoxicité de la bilirubine ou prévenir le recours à l'exsanguino-transfusion.

### ***1.7.2.a Photothérapie***

Le **mécanisme d'action** de la photothérapie (PT), illustré en *Schéma 3*, repose sur la transformation de la BNC cutanée, sous cutanée et capillaire en dérivés hydrosolubles directement éliminés dans la bile et les urines sans conjugaison hépatique (59,60). Cette transformation de la bilirubine se produit par interaction de photons produits par la lumière

du spectre bleu-vert (420-490nm) avec la BNC, avec un pic d'efficacité à 470nm. Elle provoque une isomérisation structurale de la BNC en lumirubine, une isomérisation configurationnelle en un isomère moins toxique, et une photo-oxydation (59).

**Schéma 3. Mécanisme de la photothérapie (60)**



**L'efficacité** de la PT dépend de la dose de photons délivrée, de la surface cutanée exposée, de la distance entre la source lumineuse et la peau, et de la durée d'exposition (Schéma 4).

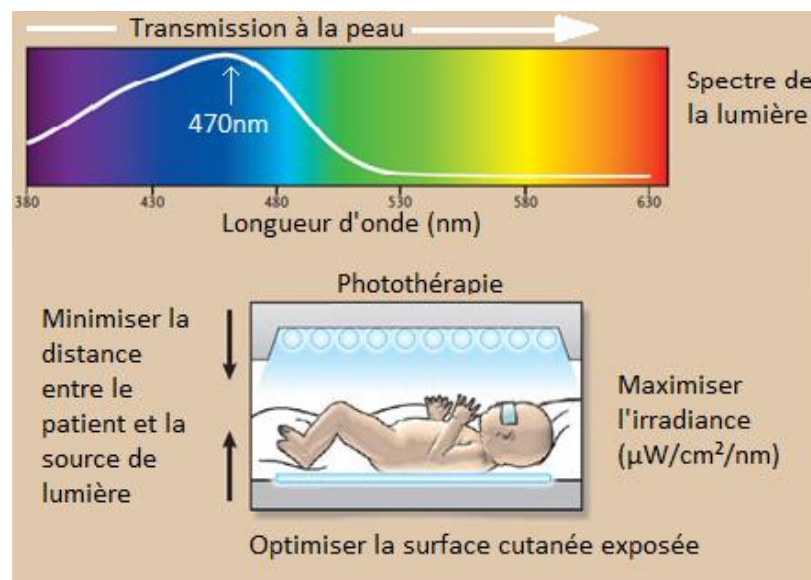
La dose de photons délivrée au niveau de la peau, appelée **irradiance**, se mesure et s'exprime en  $\mu\text{Watt}/\text{cm}^2/\text{nm}$  grâce à des radiomètres. L'irradiance dépend de l'intensité lumineuse dispensée par les lampes et de la distance entre la source lumineuse et la peau (60). Cette irradiance peut être obtenue via plusieurs sources de lumière : les lampes fluorescentes, les halogènes ou les diodes électroluminescentes (LED). Ces dernières fournissent une énergie lumineuse plus importante avec des volumes de rampes plus réduits, et plus focalisée. De plus il s'agit de lumière froide donc les dispositifs équipés de LED génèrent moins d'effets indésirables (hyperthermie, déshydratation...) en particulier chez les prématurés (39,61,62).

On définit comme photothérapie intensive (PTI) une irradiance à la peau  $>30\mu\text{watts}/\text{cm}^2/\text{nm}$  exposée sur la plus grande surface cutanée possible (5,54). Le terme de PT conventionnelle est attribué aux dispositifs unifaces dont l'irradiance à la peau est au mieux de  $24\mu\text{Watts}/\text{cm}^2/\text{nm}$ . Peu de dispositifs de PT répondent dans leur conception aux critères de photothérapie intensive (tunnel ou berceau 360° Médipréma<sup>®</sup>, Bilicrystall<sup>®</sup>, Bilicocoon<sup>®</sup>), mais

l'association de matériels efficaces au-dessus et en-dessous du patient peut en pratique y répondre (matelas, rampes). Différents dispositifs de photothérapie sont visibles en *Annexe 8*.

La **durée d'exposition** va dépendre de la réponse au traitement mesurée par la décroissance de la BTS. En effet la photothérapie est un traitement symptomatique, elle n'influence que l'élimination de la BNC. Donc en cas d'hémolyse avec production exagérée de BNC (ictère précoce et/ou rapidement évolutif), l'administration continue de PT est recommandée car une certaine résistance est observée avec stagnation de la BTS sous PT avant que le pic hémolytique ne s'érode. Dans un ictère par défaut d'élimination uniquement, la photothérapie peut être administrée en continue ou en discontinue sans véritable démonstration de meilleure efficacité d'un mode par rapport à l'autre (63,64).

**Schéma 4. Facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie (60)**



Le traitement par photothérapie est jugé efficace quand la quantité de bilirubine non conjuguée circulante diminue de 2 mg/dL soit 34  $\mu\text{mol/L}$  en 4 à 6 heures d'exposition (54). L'efficacité du traitement se contrôle par un dosage de la BTS entre 6 à 12 heures du début du traitement. La mesure de la bilirubine transcutanée, du fait du mécanisme d'action de la PT lui-même, n'est pas fiable pour refléter l'évolution de la BTS sauf si elle est mesurée sur une zone non exposée à la lumière, ou mesurée en zone exposée 12 heures ou plus après l'arrêt de la photothérapie (53,65).

**Les indications** de la PT répondent à un taux de BTS sans soustraction de la BC supérieur aux valeurs de référence selon l'âge post-natal en heures pondéré par l'âge gestationnel et par la présence ou non de conditions à risque de neurotoxicité aggravée pour la plupart des sociétés savantes (5,39,54,55). A noter que la plupart des abaques fournis dans la littérature récente sont établis pour la PT intensive, et que l'utilisation de dispositifs efficaces mais non intensifs implique l'initiation de la PT pour un taux de BTS de 50 $\mu$ mol/L en dessous de ces recommandations.

La photothérapie est désormais utilisée en première ligne pour traiter l'hyperbilirubinémie néonatale car c'est un traitement efficace si bien administré et non invasif (7,66). Elle permet de maintenir le taux de BNC dans les limites définies selon l'âge gestationnel et l'âge post-natal en heures et ainsi de prévenir sa potentielle neuro-toxicité (66). Elle permet également de réduire le recours à l'exsanguino-transfusion (67,68).

### ***1.7.2.b L'albumine***

Sa quantité et sa qualité varie selon les individus. Sa capacité de liaison varie selon l'âge gestationnel et post-natal, selon le contexte clinique et thérapeutique. L'albumine lie la BNL et la transporte vers le foie pour être éliminée. Elle la lie également pour limiter son passage dans le SNC. Sachant que la BNL est responsable de la toxicité cérébrale de l'hyperbilirubinémie, la concentration de l'albumine et sa capacité à lier la BNL conditionnent la neurotoxicité de l'hyperbilirubinémie (69).

En administrant de l'albumine, on augmente le nombre de site de fixation de la BNL, réduisant ainsi son taux (27,70). Elle permettrait également d'améliorer l'efficacité de la photothérapie intensive dans les cas d'hyperbilirubinémie non hémolytique en diminuant le taux de BNL de manière plus efficace que la photothérapie seule (71). L'administration d'albumine produit un mouvement de la bilirubine extravasculaire vers le compartiment intravasculaire augmentant ainsi l'efficacité de l'EST à éliminer la BNL jusqu'à près de 40% et en diminuant la durée de photothérapie nécessaire sans effets secondaires observés que ce soit chez le nouveau-né à terme ou prématuré (18,69,72–76). Son objectif est de réduire la neurotoxicité de la bilirubine (39).

Son utilisation est très largement répandue dans les cas d'hyperbilirubinémie sévère mais elle reste néanmoins controversée (70). Dash *et al.* (77) en 2015, dans une étude

randomisée contrôlée, ne retrouvait pas d'avantage à administrer de l'albumine avant l'EST. Mais Odell *et al.* (73) en 1962 retrouvait des effets bénéfiques avec une plus forte diminution du taux de BTS post-EST grâce à l'albumine. Cette étude est soutenue par celle de Shahian et Moslehi (69) en 2010 qui retrouve une diminution du taux de BTS et de la durée de photothérapie post-EST. Alors qu'elle n'est pas recommandée par les recommandations anglaises NICE (55), elle l'est par le CNRHP (39) et la SFN (54) lorsqu'il existe un ictère précoce avec indication à la photothérapie chez un nouveau-nés avec conditions à risque de neurotoxicité aggravée, et en cas d'indication à l'EST dans l'attente de sa réalisation. Le CNRHP (39) l'indique également si le dosage de BNL  $>0,8\mu\text{g}/\text{dl}$  chez le nouveau-né  $<37\text{SA}$  ou  $>1\mu\text{g}/\text{dl}$  chez le nouveau-né  $>37\text{SA}$  ; ou si le dosage BIE  $>13\mu\text{mol}/\text{L}$  de GR chez le nouveau-né  $<37\text{SA}$  ou  $>15\mu\text{mol}/\text{L}$  de GR chez le nouveau-né  $>37\text{SA}$  (39). Il est recommandé d'administrer  $1,5\text{g}/\text{kg}$  d'albumine 20% diluée de moitié avec du NaCl 0,9% sur 4 heures.

### ***1.7.2.c Les immunoglobulines intra-veineuses***

Le mécanisme d'action exact des IgIV est encore peu connu dans l'ictère néonatal d'origine immunologique. Les IgIV agiraient directement sur le mécanisme d'hémolyse en saturant les récepteurs Fc des macrophages responsables de la destruction des globules rouges recouverts d'anticorps maternels (78,79). Et il existe probablement un lien de temporalité dans le processus hémolytique qui conditionne leur efficacité (80).

De multiples études rapportent leurs effets dans les ictères hémolytiques sévères avec une bonne tolérance du traitement. Ces études montrent que les IgIV associées à la photothérapie permettent une réduction du recours à l'EST et diminuent le temps de photothérapie nécessaire chez les patients ayant une hyperbilirubinémie en lien avec une allo-immunisation Rhésus et ABO (79,81–84). Leurs effets sont probablement dose-dépendants car plusieurs perfusions d'IgIV réduiraient l'anémie tardive et diminueraient le recours aux transfusions de CGR (79,80).

Néanmoins des études récentes viennent contredire ces résultats avec une absence d'effet bénéfique sur la prévention des EST (85,86). Cette différence de résultats peut s'expliquer par des gestions thérapeutiques différentes, notamment dans les systèmes de photothérapie utilisés. Deux méta-analyses réalisées sur le sujet admettent l'effet des IgIV dans la réduction du recours à l'EST mais ne permettent pas de conclure à une recommandation de leur



utilisation face à la faible qualité méthodologique et au manque de puissance des études incluses (78,87).

En plus de leur efficacité inconstante sur la réduction du recours à l'exsanguino-transfusion dans les études publiées, la survenue d'entérocolites ulcéro-nécrosantes sévères chez des nouveau-nés prématurés et à terme dans les suites de l'administration d'IgIV a été mise en évidence (88–90). Ce risque potentiel nécessite la plus grande prudence quant à la généralisation et à la recommandation de leur emploi pour traiter l'hyperbilirubinémie néonatale sévère associée aux allo-immunisations.

Les IgIV sont le seul traitement étiologique disponible mais leur rapport bénéfique/risque, leur coût et leur disponibilité réduisent leurs indications (39,85,87,91–93). Les IgIV sont proposées comme traitement adjuvant dans les ictères néonataux hémolytiques ABO ou Rhésus par l'American Academy of Pediatrics (5) depuis 2004 quand la photothérapie est mise en échec ou si le taux de BTS se trouve à 51-30  $\mu\text{mol/L}$  du seuil d'EST. Les recommandations anglaises NICE (55) les indiquent également en cas d'échec de la photothérapie dans ce contexte. En France cette indication n'est pas retenue par l'ANSM ni l'HAS (56), mais elles sont néanmoins recommandées par la SFN (54) dans les hyperbilirubinémies par IFME documentées dans les cas où la BTS progresse de 8 à 10  $\mu\text{mol/L/h}$  sous PTI dans le seul but d'éviter le recours à une EST. La dose varie de 0,5 à 1 g/kg selon ces recommandations (5,54,55). Le CNRHP (39) fournit des arbres décisionnels guidant la prise en charge de l'ictère néonatal par la photothérapie, l'albumine et les IgIV visibles en *Annexe 9*.

Si malgré la photothérapie intensive et les IgIV (si indiquées) le taux de BTS continue d'augmenter de plus de 8,5  $\mu\text{mol/L/h}$ , ou approche de 50  $\mu\text{mol/L}$  le seuil d'EST ou atteint le seuil d'EST, c'est que la production de bilirubine dépasse les capacités d'élimination de ce pigment par l'organisme malgré les traitements associés. L'EST doit alors être mise en place sans interrompre la photothérapie si possible.

## I.8 EXSANGUINO-TRANSFUSION

### I.8.1 Historique

L'exsanguino-transfusion est une technique créée par le chirurgien canadien Bruce Robertson dans les années 1920. Elle fut utilisée pour la première fois pour traiter l'anémie hémolytique sur incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire (IFME) par le Dr A.P Hart en 1925, mais son succès passa inaperçu dans la littérature. En 1945, Dr Weiner et Dr Wesler réexpérimentèrent cette technique mais rencontrèrent des complications avec les cathéters périphériques (46).

C'est en 1946 que la technique fut mise au point par un médecin américain, le Dr L.K DIAMOND. A l'époque les enfants atteints d'anémie hémolytique sur IFME Rhésus étaient traités par transfusions sanguines avec des résultats décevants, même si la découverte du système Rhésus puis la transfusion de sang Rhésus négatif améliora leur prise en charge (46). C'est la découverte du rôle des anticorps maternels dans la destruction des globules rouges foëtaux et néonataux, qui orientèrent ses recherches vers cette technique permettant d'éliminer à la fois les globules rouges recouverts d'anticorps mais aussi les anticorps libres circulants maternels (46). Après plusieurs échecs pour trouver une voie d'abord utilisable, la voie ombilicale fut choisie. Le polyéthylène, une matière nouvelle à l'époque, permit de créer un cathéter permettant de réaliser des échanges sanguins de manière simple, efficace et fiable (46).

En 1951 Diamond (94) publia un article décrivant la procédure. Relativement simple et fiable, elle se répandit en Europe et ailleurs, et fut une avancée majeure dans la prise en charge des nouveau-nés avec IFME Rhésus. En 1950 on notait 20 000 enfants par an atteints d'anémie sur IFME aux USA, dont le taux de décès était de 50%. L'EST réduisit ce taux à 10% pour cette pathologie.

Cette technique est désormais appliquée à d'autres étiologies d'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale ainsi qu'à d'autres pathologies non néonatales ou non en lien avec l'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale (70). Le cathéter veineux ombilical inventé avec cette technique est désormais un outil indispensable au diagnostic, à la surveillance et au traitement des enfants en période néonatale (46).

## **I.8.2 Objectifs et principe**

Dans l'hyperbilirubinémie sévère, le principe de l'EST est de retirer une grande partie de la masse sanguine du nouveau-né et d'éliminer à la fois les globules rouges pathologiques ou recouverts d'anticorps maternels, les anticorps maternels et la bilirubine non conjuguée (70,95). Cette masse sanguine est remplacée par du sang de donneur qui va apporter de l'albumine avec de nouveaux sites de fixation de la BNL, des globules rouges sains et corriger une anémie éventuelle (68,70,73).

Les risques d'encéphalopathies ou de surdité associés à l'hyperbilirubinémie non conjuguée sévère nécessitent une méthode d'épuration de la bilirubine rapidement efficace qu'est l'exsanguinotransfusion afin d'éviter des lésions irréversibles du SNC (40,56).

## **I.8.3 Etiologies des recours à l'EST néonatales**

L'hyperbilirubinémie non conjuguée est l'indication néonatale de l'EST dans 90% des cas (67). Toutes les étiologies d'hyperbilirubinémie non conjuguée ne requièrent pas un traitement par exsanguino-transfusion. Les études épidémiologiques montrent une indication d'exsanguino-transfusion dans environ 35 à 40% des cas pour une incompatibilité materno-f etale dans le système Rhésus, dans 25 à 30% des cas pour une incompatibilité dans le système ABO, dans 20 à 30% d'étiologies non retrouvées, et dans 10% des cas pour d'autres causes comme le déficit en G6PD ou en pyruvate kinase ou des allo-immunisations dans un autre système (41,67,96). Un bilan étiologique complet   la recherche de ces étiologies est recommandé par l'HAS (56) avant la réalisation de l'EST.

D'autres pathologies peuvent nécessiter le recours à une exsanguino-transfusion de manière plus exceptionnelle comme certaines maladies métaboliques avec hyperammoniémie, les sepsis sévères avec CIVD, les leucémies congénitales, le syndrome de Reye, les overdoses médicamenteuses, les thalassémies...(67,97).

## **I.8.4 Indications des EST néonatales**

Le taux précis de BTS à risque de causer un ictère nucléaire varie avec le contexte clinique. Comme les études randomisées ne sont pas réalisables d'un point de vue pratique et éthique, les taux de BTS à risque ou sans risque d'atteinte neurologique restent difficiles à

fixer et controversés (7). Ainsi, les recommandations de l'American Academy of Pediatrics (5), de l'HAS (56), les recommandations NICE (55) ou encore celles de la SFN (54) et du CNRHP (39) guidant la prise de décision de réaliser ou non une EST sont basées sur la pratique clinique et constituent des consensus d'experts (97). Elles essaient de pondérer le bénéfice de cette procédure dans la prévention de l'ictère nucléaire avec les risques qu'elle comporte (6).

Selon ces recommandations, l'EST doit être réalisée en cas d'ictère néonatal sévère dû à une maladie hémolytique ou tout autre cause, aboutissant à un taux de BTS considéré comme potentiellement neurotoxique et atteignant le seuil d'EST sur les courbes de référence en tenant compte des conditions à risque de neurotoxicité aggravée. Mais les critères peuvent varier entre ces recommandations (5,41,54,55).

Après étude de ces recommandations, l'HAS (56) considère que l'apparition d'une hyperbilirubinémie sévère précoce en contexte d'IFME, ou un taux se situant à  $50\mu\text{mol}$  du seuil d'EST, ou une augmentation de  $8,5\mu\text{mol/L/h}$  de la BTS malgré un traitement optimal, ou la présence de signes clinique évocateurs d'EHA doit faire considérer la réalisation d'une EST (56). Le traitement optimal est la photothérapie intensive, associée à l'injection IgIV en contexte d'IFME et d'une hydratation optimale.

Le CNRHP (39) définit également des indications formelles où l'EST doit être réalisée en urgence sans attendre une éventuelle efficacité d'autres thérapeutiques : si le taux de BTS dépasse  $500\mu\text{mol/L}$  ou  $450\mu\text{mol/l}$  avant 72 heures de vie, ou si le taux de BNL dépasse  $1,5\mu\text{g/L}$  quand son dosage est possible, ou si tout enfant atteint d'ictère néonatal présente des signes d'encéphalopathie aigue hyperbilirubinémique avec un BIND score  $> 4$ . Si un critère est présent, l'indication à l'EST est indiscutable et doit être réalisée en urgence car l'atteinte neurologique est potentiellement réversible avec un traitement précoce (40). Les autres traitements seront également mis en route en urgence.

L'indication à réaliser une EST repose donc sur 3 critères essentiels : l'évaluation des condition à risque de neurotoxicité aggravée, la mesure fiable du taux de BTS (et BNL) rapporté sur une courbe de référence et l'évaluation précise de l'état neurologique (98). Le CNRHP (39) fournit des arbres décisionnels guidant la prise de décision relative aux EST (*Annexe 10*).

### I.8.5 Double échange transfusionnel

L'élimination de la bilirubine lors d'une EST n'est pas une simple fonction linéaire du volume échangé (95). La majorité de la bilirubine se situe dans le compartiment extravasculaire. Il existe lors de l'EST un passage d'une partie du pool « mobile » de la BNC extravasculaire extracellulaire vers le secteur vasculaire (18). Ce phénomène se fait via un de gradient de concentration (76,95). En 30 minutes, l'équilibre entre ces compartiments est atteint (99). Par la suite, un pool « stable » de BNC extravasculaire, majoritairement intracellulaire, fini par diffuser également vers le secteur vasculaire. Cette rééquilibration est en grande partie responsable du rebond de BTS 6 à 8 heures après la fin de l'EST (56,72,76).

Pour pouvoir éliminer un maximum de BNC, vasculaire et extravasculaire, il faut donc un échange lent et un volume d'échange important (100). La technique la plus efficace consiste à échanger deux masses sanguines (160-180ml/kg), appelée double échange transfusionnel (DET). Alors qu'un simple échange transfusionnel remplace environ 65% de la masse sanguine, le double échange transfusionnel permet d'en échanger 80-90% (70,95,97,101). Il peut éliminer jusqu'à 150% du taux de BTS mesuré pré-EST (99,100) et réduire le taux de BTS de 40% à 60% à lui seul, et le réduire de 60% à 80% s'il est associé à la photothérapie (48,99) par élimination à la fois de la BNC vasculaire et du pool mobile de BNC extravasculaire. Lors du rebond post-EST, la BTS remonte à 60% de sa valeur pré-EST et une seule EST abouti finalement à la réduction de 25% de la totalité de la bilirubine vasculaire et extravasculaire. Le double échange transfusionnel permet de diminuer le rebond de BNC et réduit le recours à plusieurs EST (102). Le double échange transfusionnel n'entraîne pas plus de complications qu'un simple échange (103). Mais au-delà de ce double volume, la BNC est éliminée de manière beaucoup moins importante et le risque de complications est plus élevé (70,97,100).

### I.8.6 Choix du sang du donneur

Le sang du donneur est soit du sang total, soit un concentré de globules rouges et du plasma frais congelé à reconstituer en sang total sur place. L'hématocrite cible est de 40-50% (54,56).

- Le **CGR** doit être irradié depuis moins de 48 heures et si possible juste avant la délivrance. Il doit être de groupe O et compatibilisé avec le sang de la mère et de

l'enfant en contexte d'IFME. Rhésus négatif ou phénotypé Rhésus et Kell avec l'enfant et la mère. Le sang doit être le plus frais possible, conservés depuis 5 jours au maximum pour éviter l'hémolyse naturelle du produit et réduire le risque d'hyperkaliémie ou d'hyperbilirubinémie (56,70).

- Le **PFC** doit être de type AB pour éviter tout anticorps anti-A ou anti-B. Le choix du plasma frais doit tenir compte des longueurs d'onde du matériel utilisé en photothérapie (56,104).

Les caractéristiques des PSL commandés varient selon les recommandations de chaque pays (5,39,55,56,97).

### **I.8.7 Voies d'abord**

La voie d'abord préférentielle est la veine ombilicale (56). Utilisée par Diamond, c'est la voie centrale la plus utilisée par les néonatalogistes et la plus facile à mettre en place chez les nouveau-nés (94,105). Il est conseillé d'utiliser un cathéter de minimum 5Fr pour éviter de le thromboser. Il doit être placé idéalement au-dessus des veines sus-hépatiques et en dessous de l'atrium droit. Sinon il doit être placé là où il y a un bon retour veineux (97).

Dans les situations où il existe des contre-indications à cathétériser la veine ombilicale ou quand la cathétérisation est impossible (à distance de la naissance), d'autres voies sont utilisables. La voie fémorale ainsi que les voies périphériques veineuses et artérielles sont des alternatives aussi efficaces et aussi sûres que la voie ombilicale veineuse (75,96,106,107). L'utilisation de la voie ombilicale artérielle est possible et efficace, elle permet un échange plus rapide que les autres voies alternatives mais comporterait plus de risque de complications à type de thrombose et d'omphalite (96,106).

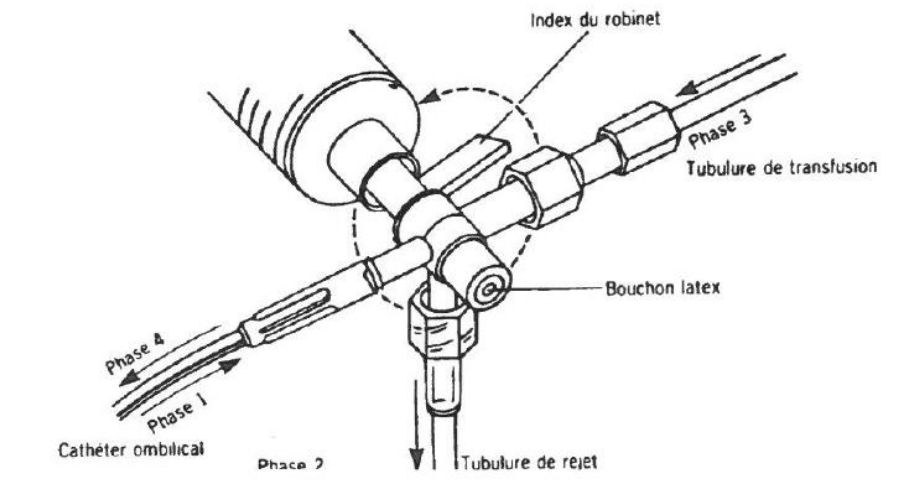
### **I.8.8 Procédure et technique**

Même si des progrès technologiques ont fait évoluer le matériel, la procédure de l'EST a peu changé depuis celle décrite par Diamond en 1951 (94,105). La technique la plus utilisée est celle du « pousser-tirer » isovolumique. Un certain volume de sang de l'enfant est prélevé puis jeté. Ensuite le même volume de sang de donneur est prélevé puis injecté à l'enfant.

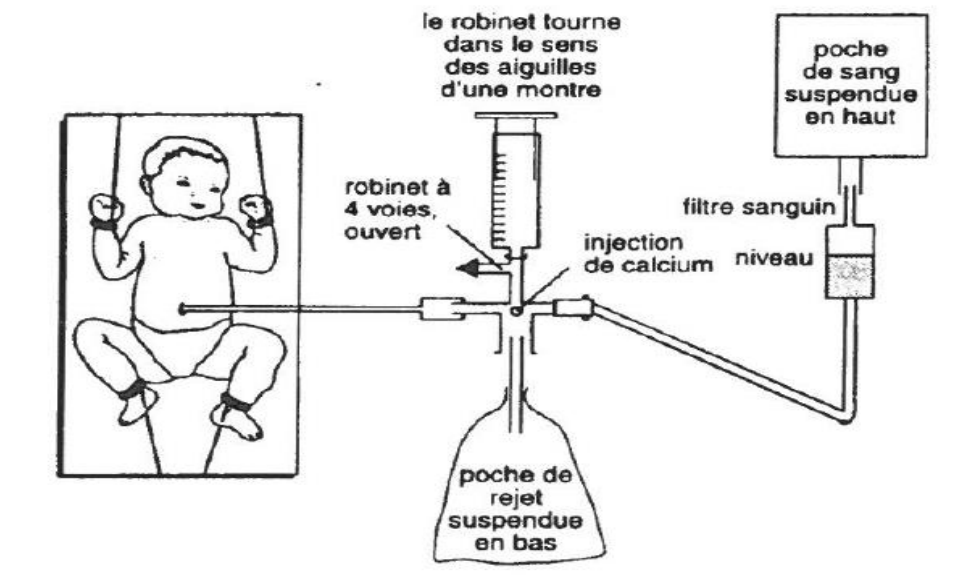
Ces **gestes** sont effectués de manière alternative à travers un robinet spécifique à 4 voies qui nécessite de bien connaître son fonctionnement (*Schéma 5*). Une fois le montage

réalisé, ce robinet relie à la fois la voie d'abord qui sert de voie de prélèvement et de transfusion de l'enfant, la poche de sang du donneur, la poubelle, et la seringue permettant les échanges et les prélèvements pour analyses (*Schéma 6*).

**Schéma 5.** Robinet 4 voies spécifique (issu d'un protocole fourni par un centre répondeur)



**Schéma 6.** Montage proposé pour l'exanguino-transfusion utilisant le robinet 4 voies spécifique (issu d'un protocole fourni par un centre répondeur)



Le **volume** prélevé ou injecté est progressivement augmenté jusque 5ml/kg. Le rythme est initialement lent, et atteint idéalement 2-4ml/kg/min lors des gestes de prélèvement ou de transfusion du patient. La durée de l'échange doit être de 1h30 à 2 heures (56). Ces repères doivent être adaptés en fonction de la tolérance et de la stabilité du patient pour éviter toute

complication comme l'altération de la tension artérielle, du flux sanguin cérébral ou de la pression intracrânienne (97,108,109).

Les **échanges** se font de manière manuelle. Des techniques semi-automatisées ou entièrement automatisées existent et leur efficacité semble meilleure que la méthode manuelle sans comporter plus de complications, mais leur utilisation est peu répandue et il n'existe pas de matériel spécifique dans le commerce pour les réaliser (70,110–112).

### **I.8.9 Traçabilité et surveillance**

Une **tierce personne** est nécessaire afin de noter chaque volume prélevé et transfusé par l'opérateur, comptabiliser les entrées et sorties afin de signaler la fin de l'échange. Elle doit chronométrer la procédure afin de guider le rythme de l'échange.

Les **médicaments** administrés pendant la procédure doivent être retranscrits dans le dossier.

Les **constantes** vitales du patient doivent être monitorées et notées tout au long de la procédure afin de détecter une mauvaise tolérance ou l'apparition d'une complication (97).

Un **bilan biologique** en cours d'EST et à distance de l'EST sont recommandés afin de vérifier l'efficacité de la procédure et déceler les éventuelles complications. Classiquement une vérification de l'hémoglobine, des plaquettes, du ionogramme sanguin avec dosage du calcium, de la protidémie et de la glycémie, une gazométrie ainsi qu'un dosage de la BTS sont réalisés (56,97).

### **I.8.10 Morbi-mortalité**

La morbi-mortalité de la procédure est liée à la cathétérisation, à l'utilisation de produits sanguins labiles, aux perturbations métaboliques et ioniques ainsi qu'à la déstabilisation du système cardio-respiratoire ou vasculaire cérébral qu'elle entraîne (4,108,109,113).

La plupart des complications sont des anomalies biologiques asymptomatiques, transitoires et traitables (96,114). Les plus fréquentes sont la thrombopénie, l'hypocalcémie et l'acidose métabolique (96). Le patient peut également être sujet à une hyponatrémie, une hyperkaliémie, des hypoglycémies, une cyanose des extrémités, des vomissements, une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une surcharge volumique, une instabilité



hémodynamique, des arythmies, des apnées avec bradycardies, des thromboses vasculaires notamment portales, des embolies gazeuses (70,87,114). Les complications sévères sont le sepsis, l'arrêt cardiorespiratoire et l'entérocolite ulcéro-nécrosante qui est la plus fréquente d'entre elles (6).

La survenue de complications est très liée à l'état clinique du patient au moment de l'EST (6,68,96,115). Le poids, l'âge gestationnel et tout autre morbidité néonatale constituent des facteurs de risque de survenue de complications (96). D'autres facteurs externes au patient comme un échange trop rapide, la manipulation du cathéter, l'utilisation de sang froid et surtout l'inexpérience de l'opérateur sont mis en cause (114).

Même si les techniques de monitoring continu des constantes vitales ainsi que le perfectionnement de la technique et de son apprentissage ont amélioré la morbi-mortalité de cette procédure depuis sa mise au point, l'EST reste une procédure dont les complications ne sont pas rares. Le taux de survenue de complications est de 6,7% et celui des complications sévères de 4,2% (68). Le taux de mortalité varie selon les études de 0,53 à 3,2% (6,68,96,115). Celui des séquelles sévères permanentes est autour de 1% chez les enfants sains (67,68,116). Chez les enfants fragiles ou instables le taux de mortalité est 8% et celui des séquelles sévères permanentes de 12% (67,68). Son indication doit donc être réfléchiée et sa réalisation consciencieuse pour que la réduction de l'incidence de l'encéphalopathie hyperbilirubinémique ne se fasse pas au prix d'une augmentation de la morbi-mortalité liée à la procédure (6).

## II- MATERIEL ET METHODES

### II.1 TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude à type d'enquête de pratique, rétrospective, multicentrique, via un questionnaire évaluant la pratique des exsanguino-transfusions en France sur la période allant de 2012 à 2017.

### II.2 POPULATION ETUDIEE

Nous avons envoyé un questionnaire à l'attention des médecins des services de réanimation néonatale et polyvalente des centres hospitaliers ayant une maternité de niveau III en France. La liste des centres contactés est visible en *Annexe 11*.

### II.3 LE QUESTIONNAIRE

**Le questionnaire** a été rédigé par deux médecins travaillant au Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale et visible en *Annexe 12*. Le questionnaire n'était pas anonyme, le nom du médecin répondeur et les coordonnées du service répondeur étaient précisés. Il comprenait 4 parties et 20 questions.

- La première partie concernait les caractéristiques des établissements répondeurs. Pour chaque année de 2012 à 2017 le nombre d'accouchements annuels, le nombre d'entrées annuelles dans le service de réanimation et le nombre d'EST annuelles réalisées étaient demandés. Si aucune EST n'était réalisée, une justification était demandée.
- La deuxième partie concernait la mise en œuvre de l'EST. Il était demandé de renseigner ses indications, les étiologies de l'hyperbilirubinémie et/ou anémie retrouvées pour chacune des EST réalisées. Le protocole utilisé pour la réalisation de l'EST, la personne réalisant l'acte, le matériel et le montage utilisé, l'automatisation ou non du geste, la voie d'abord préférentielle et la durée de l'EST étaient également demandés. Plusieurs questions concernaient les PSL utilisés et l'EFS les délivrant.

- La troisième partie concernait les délais entre la prescription et la distribution des produits sanguins labiles, et le délai entre indication et réalisation l'EST. Les causes de délai de mise en œuvre de l'EST supérieur à six heures étaient également demandées.
- La quatrième partie laissait place aux commentaires libres.

**Les questions** étaient soit ouvertes soit des QCM et admettaient une ou plusieurs réponses. En fonction de la réponse à certaines questions des précisions étaient demandées par prise de contact direct avec les unités. Concernant les protocoles ou les courbes utilisés, il était suggéré de les joindre.

## II.4 DISTRIBUTION ET RECUEIL

Le questionnaire a été distribué et recueilli dès janvier 2018.

Les différents centres ont au besoin été recontactés par mail ou par téléphone pour avoir des précisions ou des compléments de réponse. De même, des précisions par les deux médecins leur ayant communiqué le questionnaire ont pu leur être données par mail ou par téléphone en cas de difficulté au remplissage du questionnaire.

Les questionnaires remplis, les protocoles et les courbes joints ont été récupérés par mail par l'un des deux médecins ayant rédigé le questionnaire.

Le recueil s'est terminé en mars 2019.

## II.5 ANALYSE STATISTIQUE

Un tableur Excel a été réalisé pour recueillir et traiter les réponses au questionnaire. Des pourcentages, fréquences, incidences et moyennes ont été calculés à partir de ce tableau. Les commentaires libres de la 4<sup>ème</sup> partie et tout autre commentaire ou précision non officiellement demandé mais annoté ont été rassemblés en *Annexe 13*. Les protocoles transmis ont été étudiés et comparés.

## III- RESULTATS

### III.1 PARTICIPATION

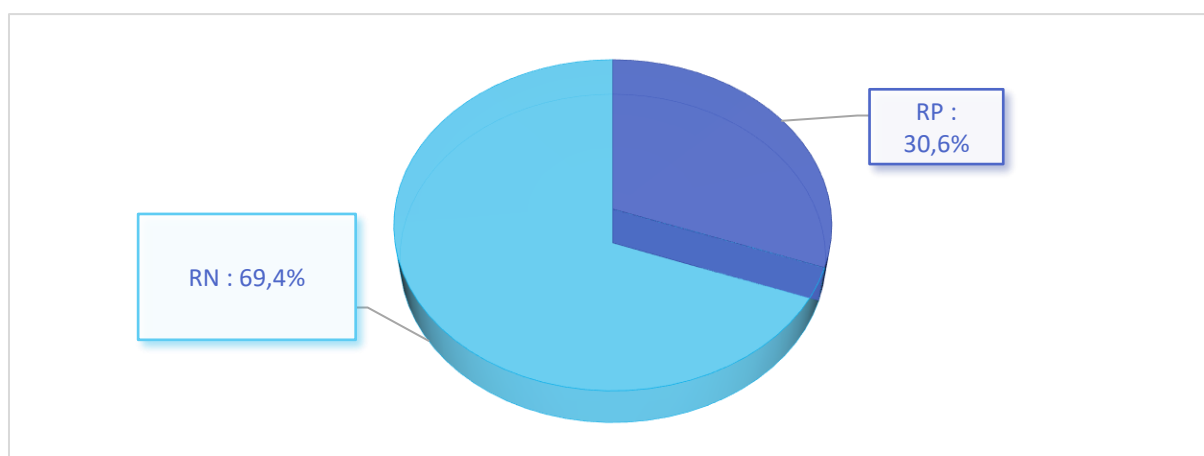
66 centres ont été contactés entre 2018 et 2019. Au total 49 centres ont répondu au questionnaire au terme de 3 relances maximum, soit un taux de participation de 74,2%.

### III.2 CARACTERISTIQUES DES CENTRES REPONDEURS

Différentes caractéristiques des centres répondeurs étaient demandées en première partie du questionnaire.

#### III.2.1 Types de réanimation

Parmi les 49 centres répondeurs, 34 centres (69,4%) possédaient un service de réanimation uniquement néonatale (RN). Quinze centres (30,6%) possédaient un service de réanimation polyvalente (RP), néonatale et pédiatrique réunies (**Figure 1**).



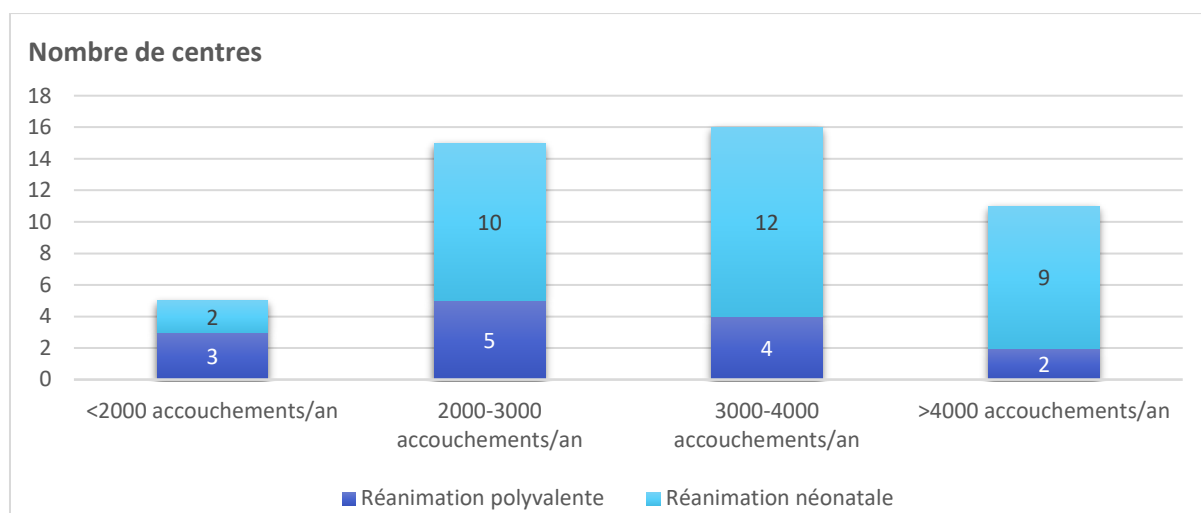
**Figure 1.** Répartition des centres répondeurs en fonction de leur type de réanimation (résultats exprimés en % de réponses).

#### III.2.2 Nombre d'accouchements annuels

Quarante-sept centres ont renseigné leur nombre d'accouchements annuels entre 2012 et 2017, soit un taux de réponse de 95,9%.

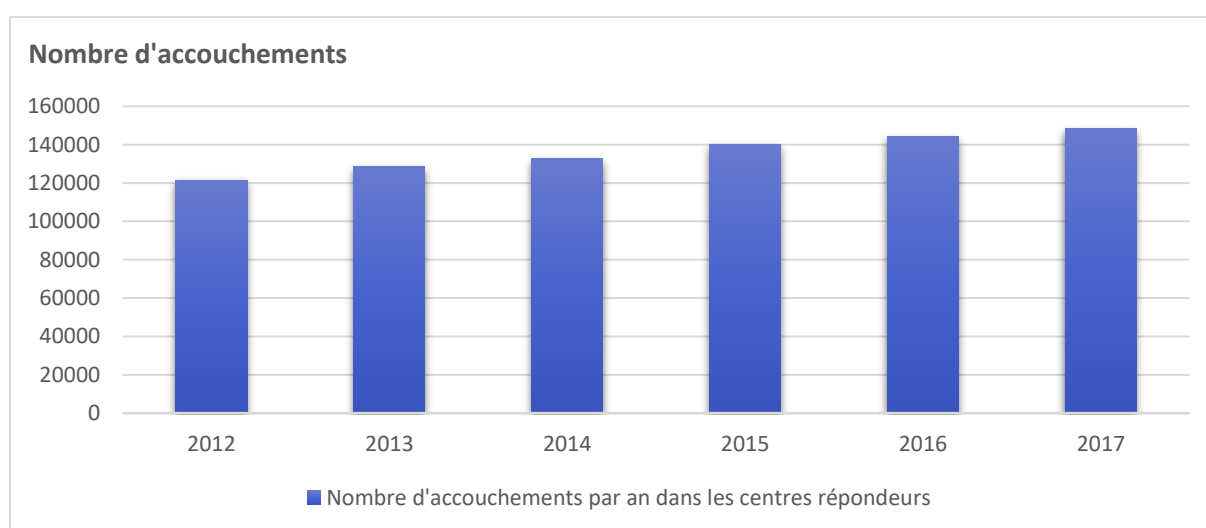
Cinq centres répondeurs (10,6%) ont réalisé en moyenne moins de 2000 accouchements par an sur cette période, dont 3 centres (6,4%) possédaient une réanimation polyvalente (RP) et

2 centres (4,3%) une réanimation néonatale (RN). Quinze centres (32%) ont pratiqué en moyenne 2000 à 3000 accouchements par an, dont 5 (10,6%) étaient équipés d'une RP et 10 (21,3%) d'une RN. Seize centres (34%) ont réalisé en moyenne 3000 à 4000 accouchements par an, dont 4 (8,5%) possédaient une RP et 12 (25,5%) une RN. Onze centres (23,4%) ont pratiqué en moyenne plus de 4000 accouchements par an, dont 2 (4,3%) étaient équipés d'une RP et 9 (19,1%) d'une RN (**Figure 2**).



**Figure 2.** Répartition des centres répondeurs en fonction du nombre moyen d'accouchements réalisés par an.

Au total, 814 693 accouchements ont été réalisés sur cette période dans les centres répondeurs, soit une moyenne de 135 782 accouchements par an (**Figure 3**).



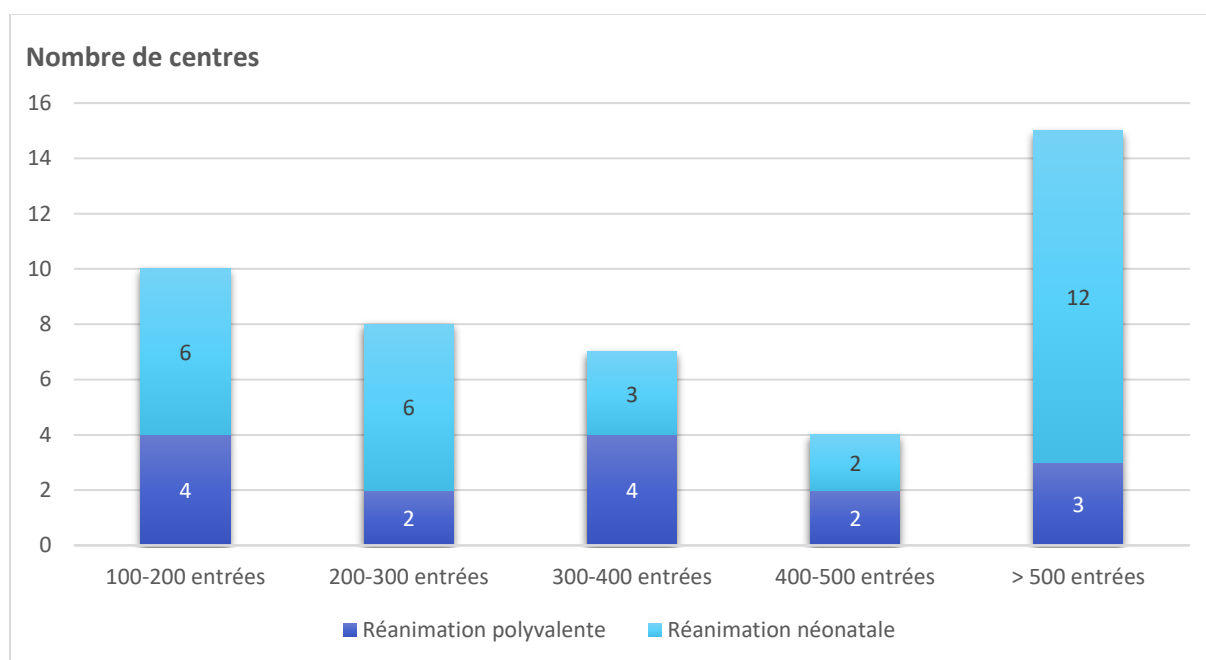
**Figure 3.** Nombre d'accouchements réalisés par an dans les centres répondeurs entre 2012 et 2017.

### III.2.3 Nombre d'entrées annuelles en réanimation

Quarante-quatre centres ont indiqué leur nombre d'entrées annuelles en réanimation entre 2012 et 2017, soit un taux de réponse de 89,8%.

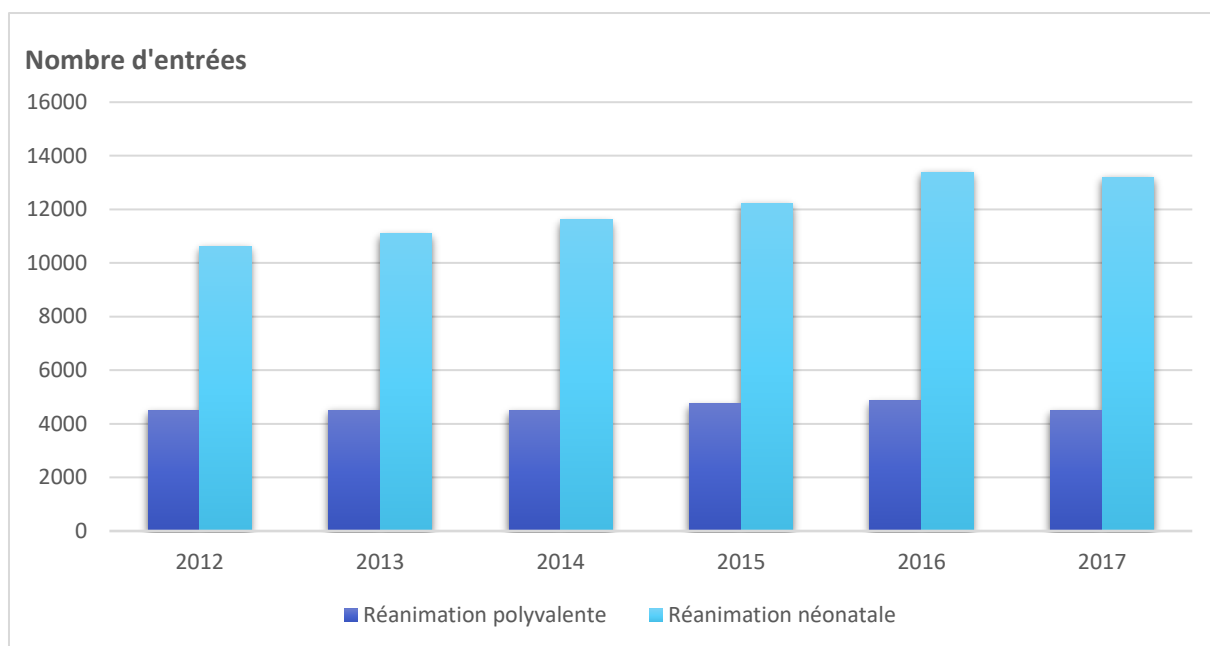
Parmi ces quarante-quatre centres, 14 (31,8%) possédaient une RP et 30 (68,2%) une RN.

Dix réanimations (22,7%) ont effectué en moyenne 100 à 200 entrées par an, dont 4 RP (9,1%) et 6 RN (13,6%). Huit réanimations (18,2%) ont réalisé en moyenne 200 à 300 entrées par an, dont 2 RP (4,6%) et 6 RN (13,6%). Sept réanimations (15,9%) ont effectué en moyenne 300 à 400 entrées par an, dont 4 RP (9,1%) et 3 RN (6,8%). Quatre réanimations (9,1%) ont réalisé en moyenne 400 à 500 entrées par an, dont 2 RP (4,55%) et 2 RN (4,55%). Quinze réanimations (34,1%) ont effectué plus de 500 entrées par an, dont 3 RP (6,8%) et 12 RN (27,3%) (**Figure 4**).



**Figure 4.** Répartition des centres répondeurs en fonction du nombre moyen d'entrées par an en réanimation.

Au total, il y a eu 99 718 entrées en réanimation sur 6 ans, dont 27 582 (27,7%) en RP et 72 136 (72,3%) en RN, soit une moyenne de 16 619 entrées par an tous types de réanimation confondus (**Figure 5**).



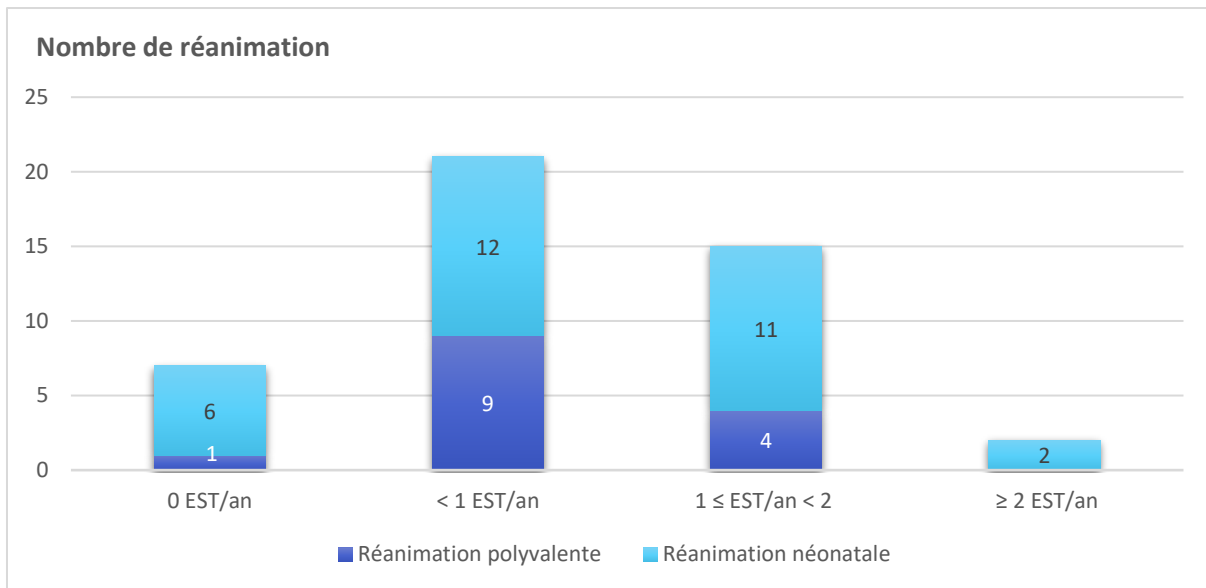
**Figure 5.** Nombre d'entrées annuelles en réanimation dans les centres répondeurs de 2012 à 2017.

### III.2.4 Nombre d'EST annuelles

Quarante-cinq centres ont renseigné leur nombre d'EST pratiquées chaque année de 2012 à 2017, soit un taux de réponse de 91,8%.

Au total 229 EST ont été réalisées dans les centres répondeurs sur 6 ans.

Sept réanimations (15,6%) n'ont pratiqué aucune EST sur la période de 2012 à 2017, dont 1 RP (2,2%) et 6 RN (13,3%). Vingt-et-une réanimations (46,7%) ont pratiqué en moyenne moins d'une EST par an, dont 9 RP (20%) et 12 RN (26,7%). Quinze réanimations (33,3%) ont pratiqué en moyenne de 1 à 2 EST par an, dont 4 RP (9%) et 11 RN (24,4%). Deux réanimations (4,4%) ont pratiqué au moins 2 EST par an en moyenne et il ne s'agissait que de réanimations néonatales, celles Lyon HFME et celle de Trousseau (CNRHP) (**Figure 6**).

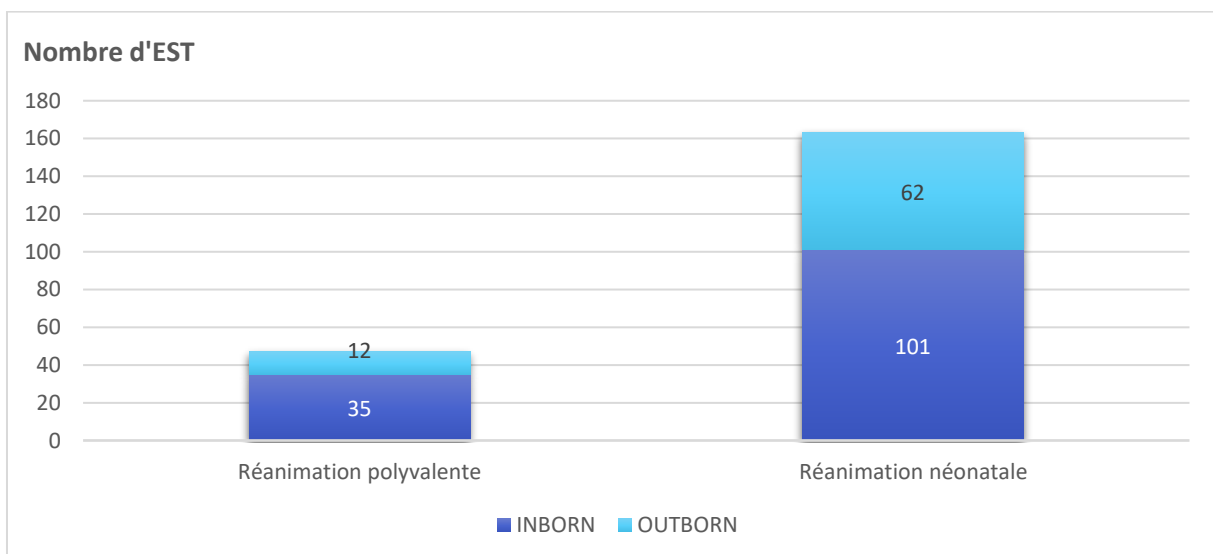


**Figure 6.** Répartition des réanimations en fonction du nombre moyen d'EST annuelles pratiquées.

Il était également demandé de préciser si les EST avaient été réalisées chez des enfants « INBORN » c'est-à-dire nés sur place, ou « OUTBORN » c'est-à-dire nés à l'extérieur du centre. Ces informations étaient disponibles pour 210 EST (91,7%) et sont illustrées en **Figure 7**.

Parmi elles, 136 EST (64,8%) ont été réalisées chez des enfants INBORN, dont 35 (16,7%) par des réanimations polyvalentes et 101 (48,1%) par des réanimations néonatales.

Soixante-quatorze EST (35,2%) ont été réalisées chez des enfants OUTBORN, dont 12 (5,7%) par des réanimations polyvalentes et 62 (29,5%) par des réanimations néonatales.



**Figure 7.** Répartition des EST INBORN et OUTBORN en fonction du type de réanimation.

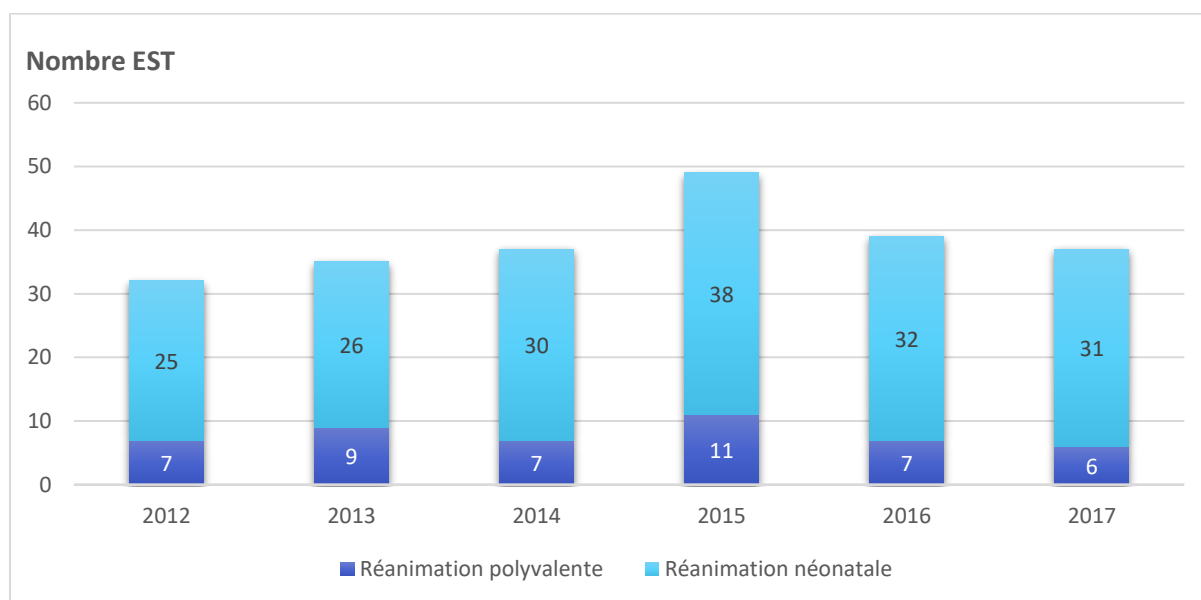


### III.3 INCIDENCE DES EST

Au total 229 EST ont été réalisées dans les centres répondeurs sur 6 ans, soit une incidence moyenne de 38,2 EST par an.

#### III.3.1 Incidence des EST en fonction du type de réanimation

Parmi ces 229 EST réalisées, 47 EST ont été pratiquées par des RP (20,5%) et 182 par des RN (79,5%) (**Figure 8**). L'incidence moyenne était de 7,8 EST par an pour les RP et de 30,3 EST par an pour les RN sur cette période.



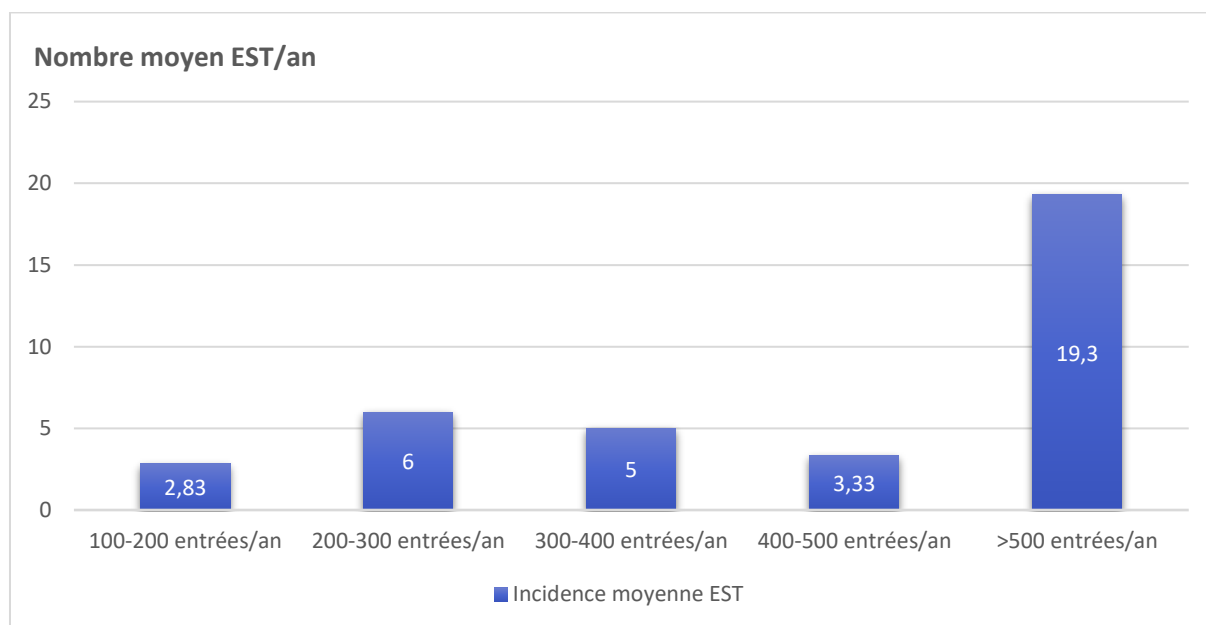
**Figure 8.** Evolution de l'incidence des EST entre 2012 et 2017 dans les centres répondeurs en fonction du type de réanimation.

#### III.3.2 Incidence des EST en fonction du nombre d'entrées en réanimation

Sur ces 229 EST pratiquées, le nombre d'entrée en réanimation n'était pas disponible pour 10 EST (4,5%).

Dix-sept EST (7,4%) ont été pratiquées par les réanimations réalisant entre 100-200 entrées/an, soit une incidence moyenne de 2,83 EST/an. Trente-six EST (15,7%) ont été pratiquées par les réanimations réalisant entre 200-300 entrées/an, soit une incidence moyenne de 6 EST/an. Trente EST (13,1%) ont été pratiquées par les réanimations réalisant

entre 300-400 entrées/an, soit une incidence moyenne de 5 EST/an. Vingt EST (8,7%) ont été pratiquées par les réanimations réalisant entre 400-500 entrées/an, soit une incidence moyenne de 3,33 EST/an. Cent-seize EST (50,6%) ont été pratiquées par les réanimations réalisant plus de 500 entrées/an, soit une incidence moyenne de 19,3 EST/an (**Figure 9**).



**Figure 9.** Incidence moyenne des EST en fonction du nombre d'entrées en réanimation dans les centres répondants.

### III.4 FREQUENCE DES EST

#### III.4.1 Fréquence des EST par nombre d'entrées en réanimation

La fréquence des EST était de 1 EST pour 587 entrées dans les réanimations polyvalentes contre 1 EST pour 396 entrées dans les réanimations néonatales.

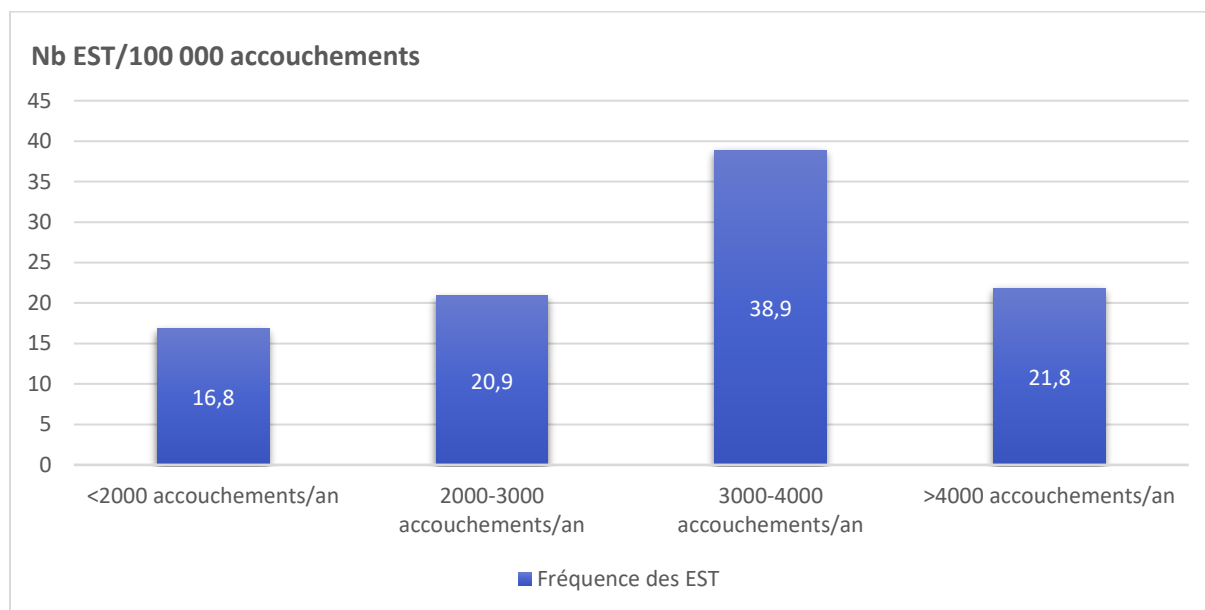
Pour les réanimations ayant réalisé entre 100 et 200 entrées par an, la fréquence des EST était de 1 EST/518 entrées. Pour les réanimations ayant réalisé entre 200 et 300 entrées par an, la fréquence était de 1 EST/341 entrées. Pour les réanimations ayant réalisé entre 300 et 400 entrées par an, la fréquence était de 1 EST/435 entrées. Pour les réanimations ayant réalisé entre 400-500 entrées par an, la fréquence était de 1 EST/531 entrées. Pour les réanimations ayant réalisé plus de 500 entrées par an, la fréquence était de 1 EST/474 entrées.

Au total, la fréquence des EST était de 1 EST pour 435 entrées tous types de réanimations confondus dans les centres répondeurs.

### III.4.2 Fréquence des EST par nombre d'accouchements

Dans les centres ayant pratiqué moins de 2000 accouchements/an, la fréquence était de 16,8 EST pour 100 000 accouchements. Dans les centres ayant pratiqué entre 2000 et 3000 accouchements/an, la fréquence était de 20,9 EST pour 100 000 accouchements. Dans les centres ayant pratiqué entre 3000 et 4000 accouchements/an, la fréquence était de 38,9 EST pour 100 000 accouchements. Dans les centres ayant pratiqué plus de 4000 accouchements/an, la fréquence était de 21,8 EST pour 100 000 accouchements (**Figure 10**).

Au total, la fréquence des EST était de 28,1 EST/100 000 accouchements dans les centres répondeurs.



**Figure 10.** Nombre d'EST pour 100 000 accouchements en fonction du nombre moyen d'accouchements par an dans les centres répondeurs.

### III.5 MISE EN ŒUVRE DES EXSANGUINO-TRANSFUSIONS

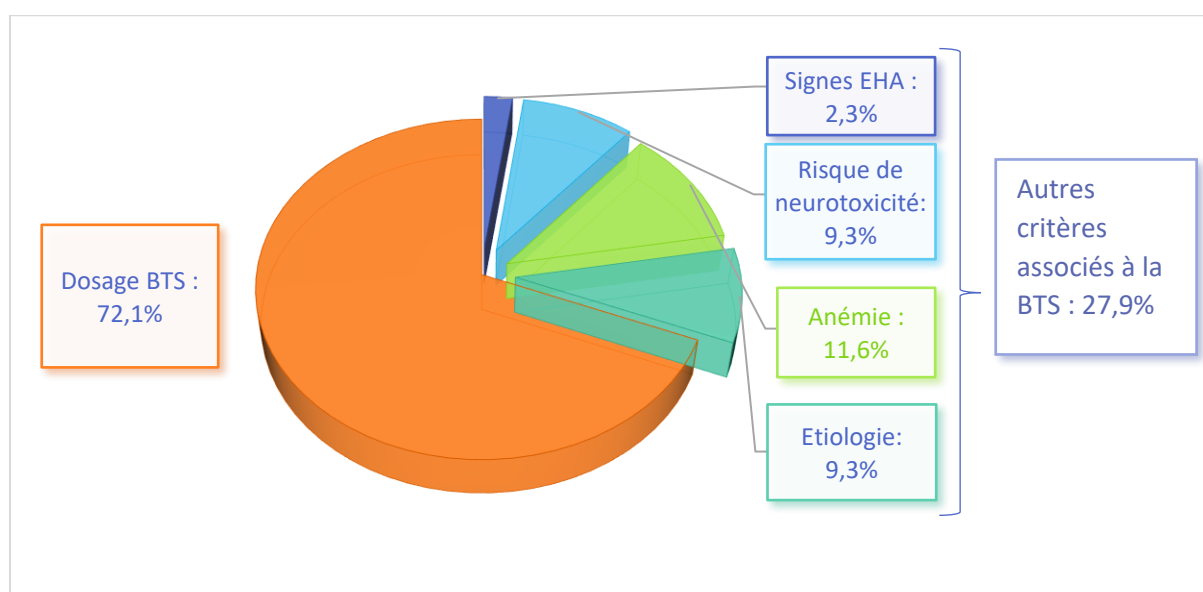
Différents éléments relatifs à la mise en œuvre des EST étaient demandés en deuxième partie de questionnaire.

### III.5.1 Indications des EST

Les critères d'indication d'une EST étaient demandés en une question ouverte. Plusieurs réponses étaient admises. Quarante-trois centres ont répondu, soit un taux de réponse de 87,7%.

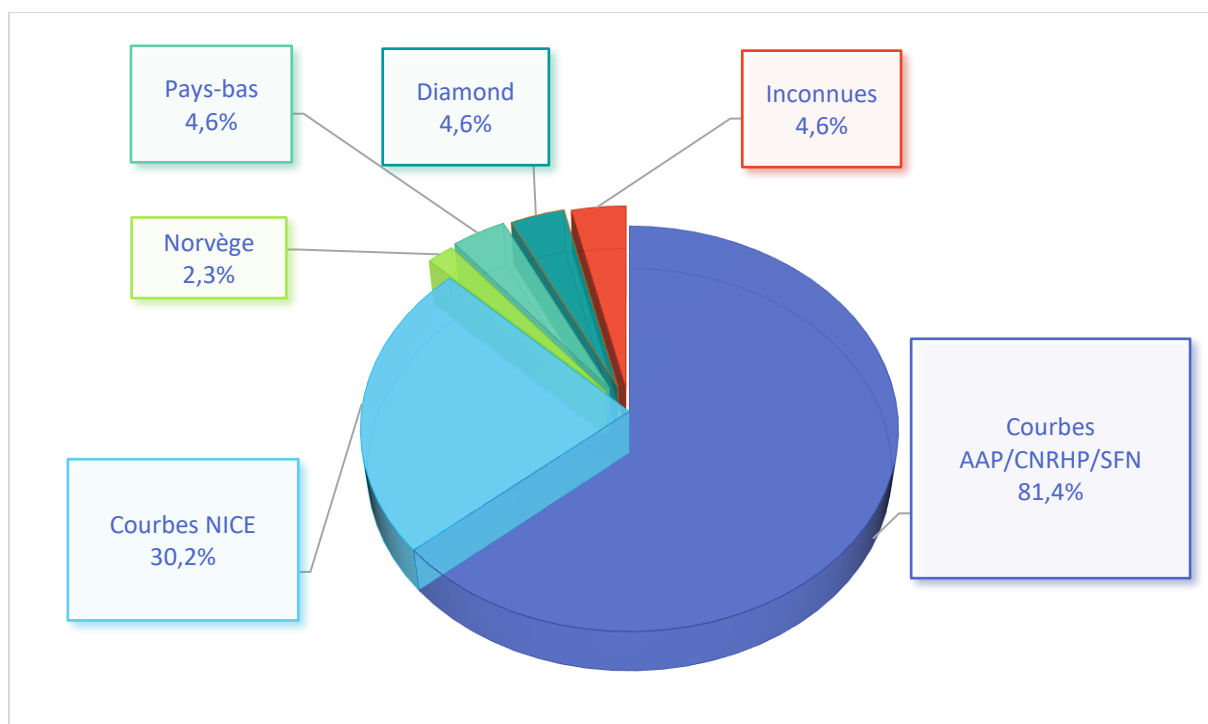
Parmi ces 43 centres, 31 (72,1%) se référaient au dosage de la BTS rapporté sur la courbe de seuil d'indication aux traitements pour poser l'indication à une EST. Un centre a précisé qu'il prenait en compte sa cinétique et 5 qu'ils prenaient en compte son ascension malgré les traitements entrepris.

Les 12 (27,9%) autres centres ayant répondu à cette question utilisaient également le taux de BTS rapporté sur la courbe comme critère de décision, mais ils l'associaient à un ou plusieurs autre(s) critère(s) pour poser l'indication à réaliser une EST. Pour 4 centres (9,3%) l'indication dépendait également du risque de neurotoxicité associé, par dosage de la BNL ou du rapport albumine/bilirubine ou par la présence de conditions à risque de neurotoxicité aggravée. Pour 5 centres (11,6%) la présence d'une anémie sévère associée était un critère pour réaliser une EST. Pour 4 centres (9,3%) l'indication à l'EST dépendait également de l'étiologie de l'hyperbilirubinémie. Pour 1 centre (2,3%) elle dépendait de la présence de signes neurologiques d'EHA (**Figure 11**).



**Figure 11.** Critères posant l'indication à l'EST dans les centres répondants (résultats exprimés en % de réponses).

Il était ensuite demandé si des courbes de seuil d'indication à l'EST étaient utilisées dans les centres. Si oui, il fallait les préciser et si possible les fournir. Plusieurs réponses étaient admises. Quarante-trois centres ont répondu à la question, soit un taux de réponse de 87,7%. 35 centres (81,4%) utilisaient les courbes de AAP (5) de 2004 (*Annexe 2*) ou celles des recommandations françaises de la SFN (54) de 2016 et du CNRHP (39) qui sont dérivées des courbes de l'AAP (5) (*Annexe 7*). Treize centres (30,2%) utilisaient les courbes NICE (55) issues des recommandations anglaises de 2016 (*Annexe 5*). Sept centres (16,3%) utilisaient d'autres courbes dont 2 (4,6%) utilisaient celles de Diamond (*Annexe 14*), 2 (4,6%) utilisaient celles issues des recommandations de 2011 des Pays-Bas (*Annexe 7*), 1 (2,3%) utilisaient les courbes issues des recommandations Norvégiennes de 2011 (*Annexe 4*) et 2 (4,6%) utilisaient d'autres courbes dont la référence n'était pas précisée (27,58). Ces résultats sont illustrés en **Figure 12**.

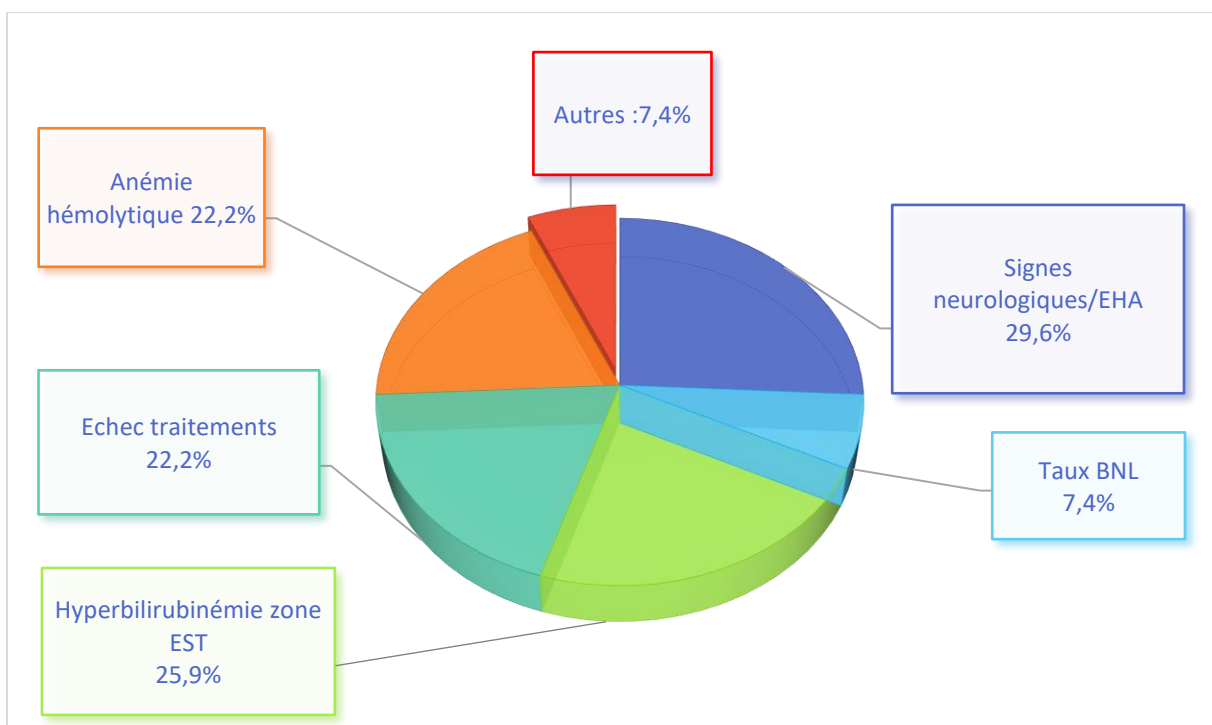


**Figure 12.** Courbes de seuil d'indication à l'EST utilisées dans les centres répondants (résultats exprimés en % de réponses).

Il était ensuite demandé s'il existait des indications formelles à la réalisation d'une EST. Trente centres ont répondu, soit un taux de réponse de 61,2%.

Trois centres ont dit ne pas avoir d'indication formelle à réaliser une EST (10%), 27 centres (90%) ont dit en avoir. Plusieurs réponses étaient admises.

Pour 8 centres (29,6%) l'apparition ou l'existence de signes neurologiques d'EHA était une indication formelle à l'EST. Pour 7 centres (25,9%) l'hyperbilirubinémie sévère en zone d'EST selon les courbes d'indication thérapeutique utilisées par l'équipe était une indication formelle. Pour 6 centres (22,2%) l'échec des traitements était une indication formelle, dont 4 précisaient l'échec de la photothérapie intensive seule. Six centres (22,2%) considéraient la présence d'une anémie hémolytique associée comme indication à l'EST. Pour 2 centres (7,4%) le taux de BNL élevé était une indication formelle, dont 1 précisait un taux de BNL > 1,5 µg/L. Deux centres (7,4%) citaient chacun une indication formelle à l'EST : l'allo-immunisation comme étiologie, le taux de BIE élevé sans préciser son taux (**Figure 13**).



**Figure 13.** Indications formelles à réaliser une EST dans les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

Il était finalement demandé s'il existait éventuellement d'autres indications pour les EST que les hyperbilirubinémies non conjuguées. Plusieurs réponses étaient possibles. Neuf centres ont proposé d'autres indications.

Deux centres indiquaient une EST pour l'hémochromatose néonatale, 2 pour la polyglobulie, 2 pour le sepsis sévère, 1 pour hyperleucocytose, 1 pour maladie métabolique et 1 pour une hyperammoniémie si impossibilité d'hémodilution.

### III.5.2 Pathologies responsables des EST réalisées

Les pathologies retrouvées dans les EST réalisées entre 2012 et 2017 étaient demandées.

11 centres (22,4%) n'étaient pas concernés par la question car ils n'ont pas déclaré d'EST entre 2012 et 2017. 38 centres étaient concernés par cette question car ils ont déclaré avoir réalisé des EST sur cette période. Sur ces 38 centres, 35 centres ont renseigné les étiologies de leurs EST réalisées entre 2012 et 2017, soit un taux de réponse de 92,1%.

Ces 35 centres répondants ont réalisé 210 EST sur la période étudiée. Une réponse a été fournie pour 205 EST. Parmi ces 205 EST, une étiologie a été retrouvée pour 195 EST (95,1%) et l'étiologie est restée inconnue pour 10 EST (4,9%)

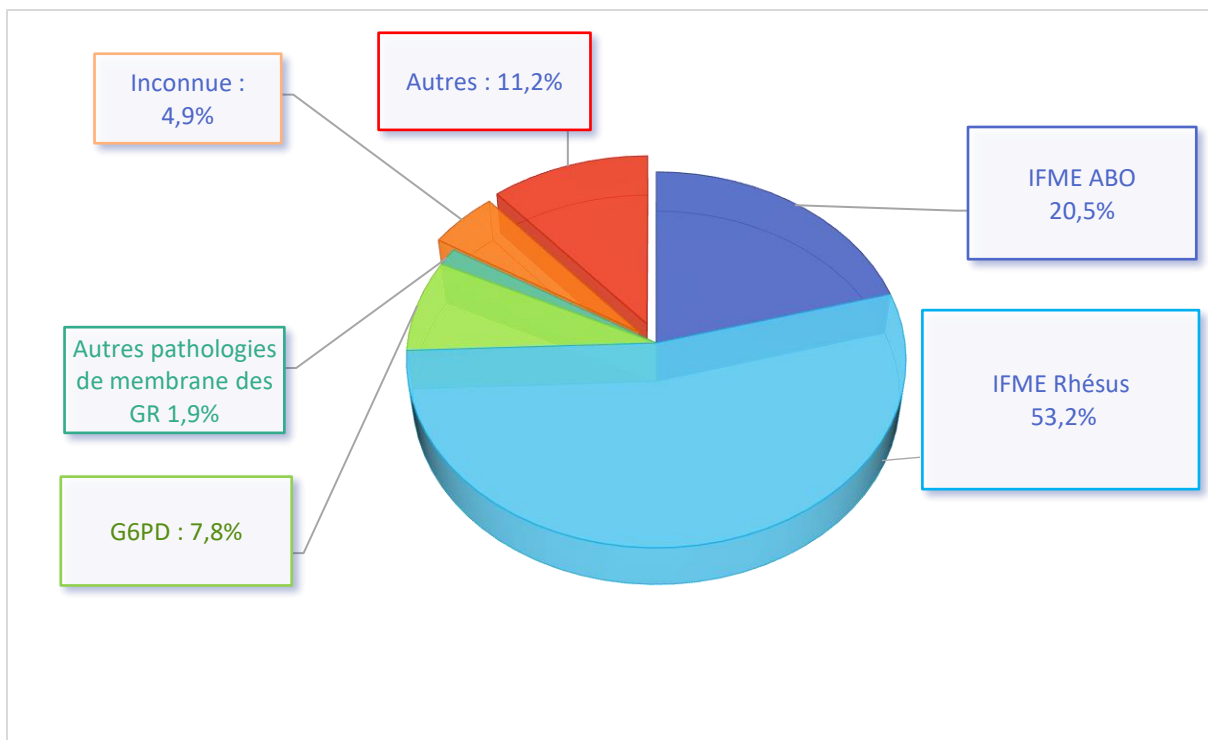
Les incompatibilités Rhésus étaient responsables de 53,2% des étiologies d'EST. Parmi elles les incompatibilités RHD représentaient 41,5% des étiologies, les incompatibilités RH3 et RH4 représentaient respectivement 1,5% et 10,2% des étiologies, les incompatibilités en lien avec le Rhésus Kell n'ont pas été retrouvées.

Les incompatibilités ABO représentaient 20,5% des étiologies d'EST.

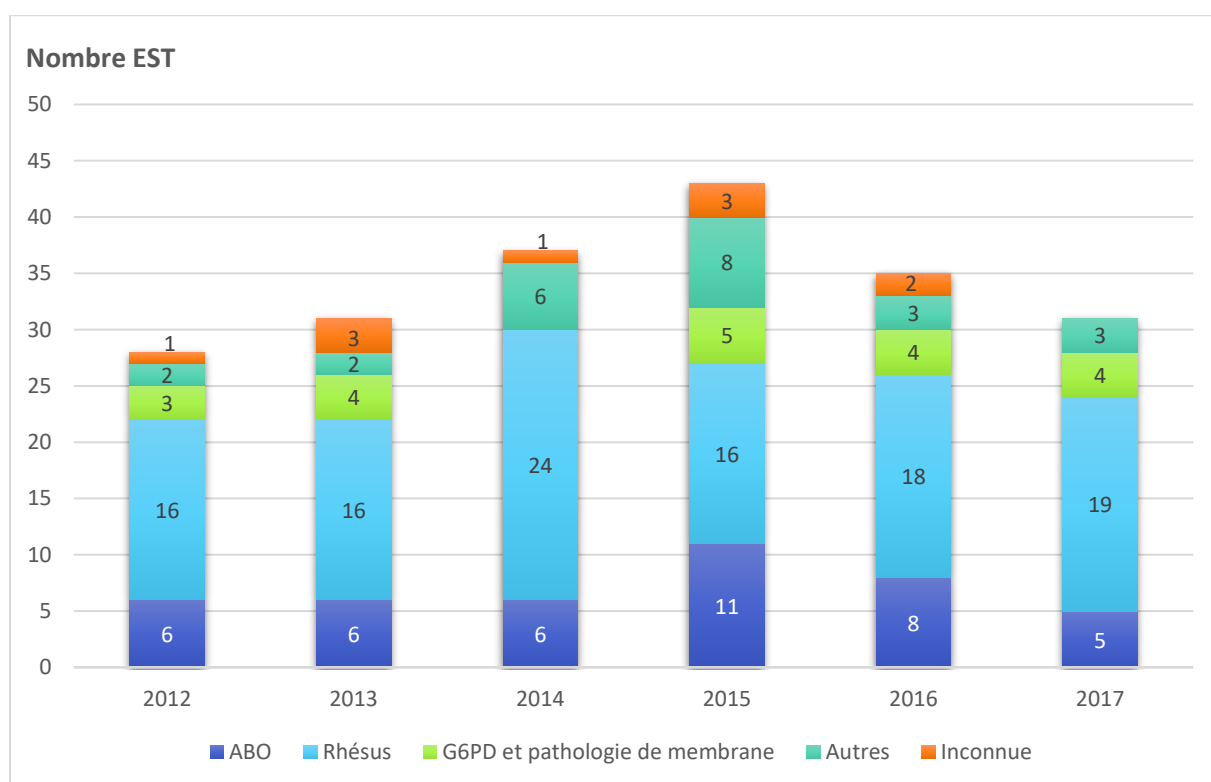
Le déficit en G6PD représentait 7,8% des étiologies et les autres pathologies de membrane des globules rouge comme la pyknocytose, la sphérocytose et l'elliptocytose représentaient 1,9% des étiologies d'EST. La maladie de Crigler-Najjar représentait 0,5% des étiologies d'EST.

D'autres pathologies non responsables d'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale ont été évoquées et représentaient 11,2% des pathologies menant à une EST.

Aucune étiologie précise n'a été identifiée dans 4,9% des EST après bilan étiologique (**Figure 14 et 15**).



**Figure 14.** Répartition des pathologies responsables des EST réalisées par les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).



**Figure 15.** Evolution des pathologies responsables des EST sur la période 2012-2017.



### III.5.3 Modalités de réalisation des EST

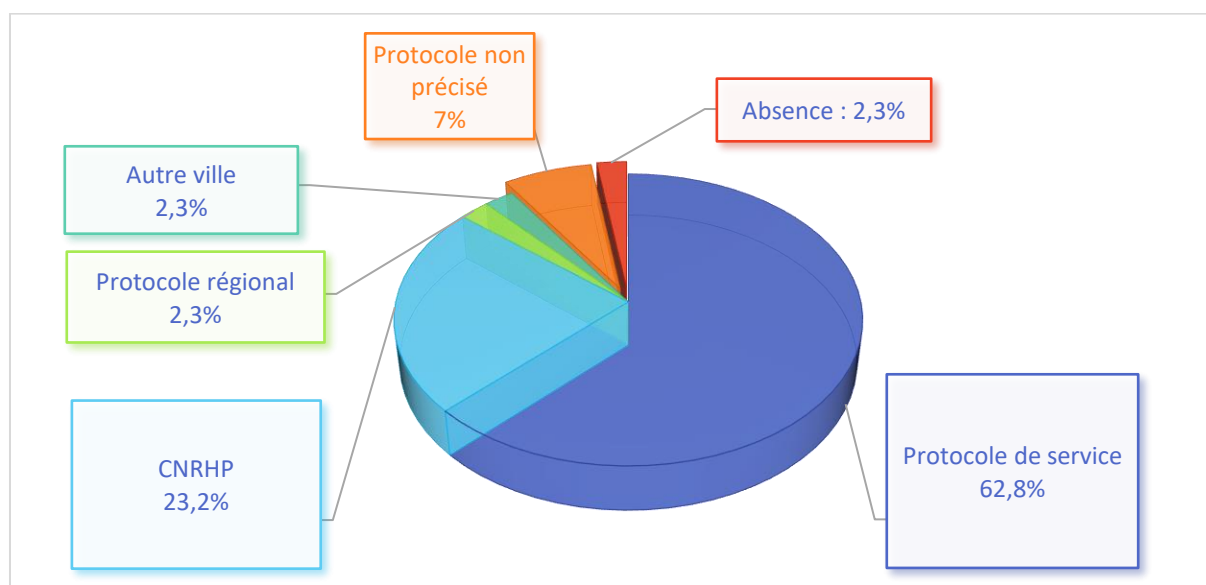
#### III.5.3.a Protocoles utilisés

Il était tout d'abord demandé aux centres s'ils possédaient un protocole propre à leur service pour la réalisation des EST, sinon de préciser le protocole utilisé et de le joindre si possible. 43 centres ont répondu, soit un taux de réponse de 87,7%.

Vingt-sept centres (62,8%) ont utilisé un protocole propre à leur service.

15 centres (34,9%) n'avaient pas de protocole propre à leur service. Parmi ces 15 centres, 10 centres (23,3%) ont utilisé le protocole du CNRHP, 1 centre (2,3%) a utilisé un protocole régional, 1 centre (2,3%) a utilisé le protocole d'une autre ville et 3 centres (7%) n'ont pas précisé le protocole qu'ils utilisent.

1 centre (2,3%) n'avait pas du tout de protocole (**Figure 16**).

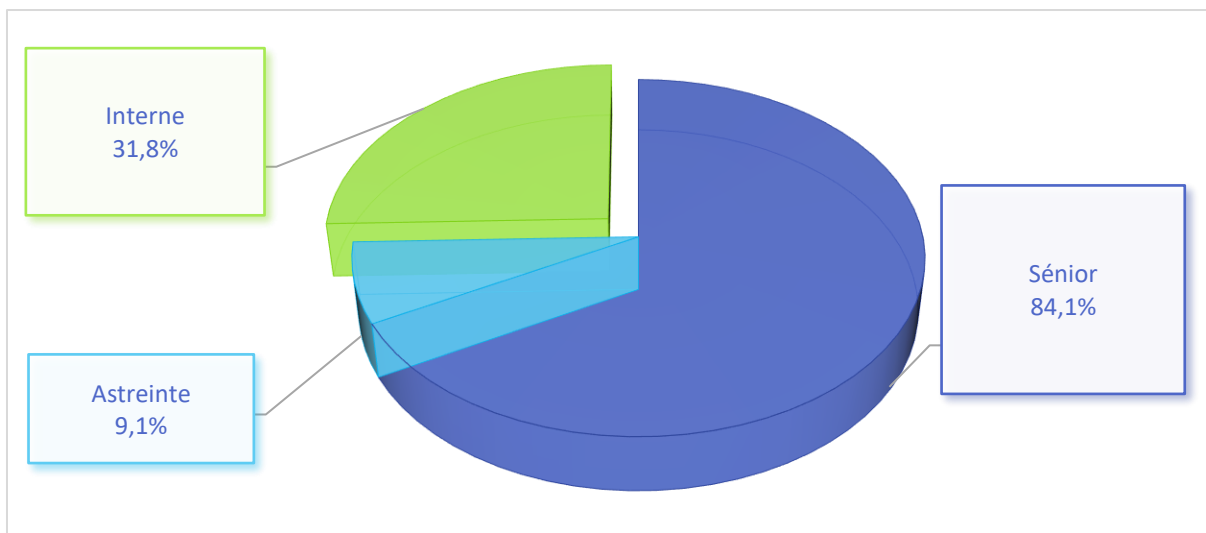


**Figure 16.** Protocoles utilisés dans les centres répondants pour la réalisation des EST (résultats exprimés en % de réponses).

#### III.5.3.b Opérateur réalisant l'EST

La personne conduisant l'EST était demandée par la suite. Plusieurs réponses étaient admises. 44 centres ont répondu, soit un taux de réponse de 89,8%.

Dans 37 centres (84,1%) le médecin sénior ou de garde réalisait l'EST, dans 14 centres (31,8%) l'interne réalisait l'EST et dans 4 centres (9,1%) l'astreinte réalisait l'EST (**Figure 17**).



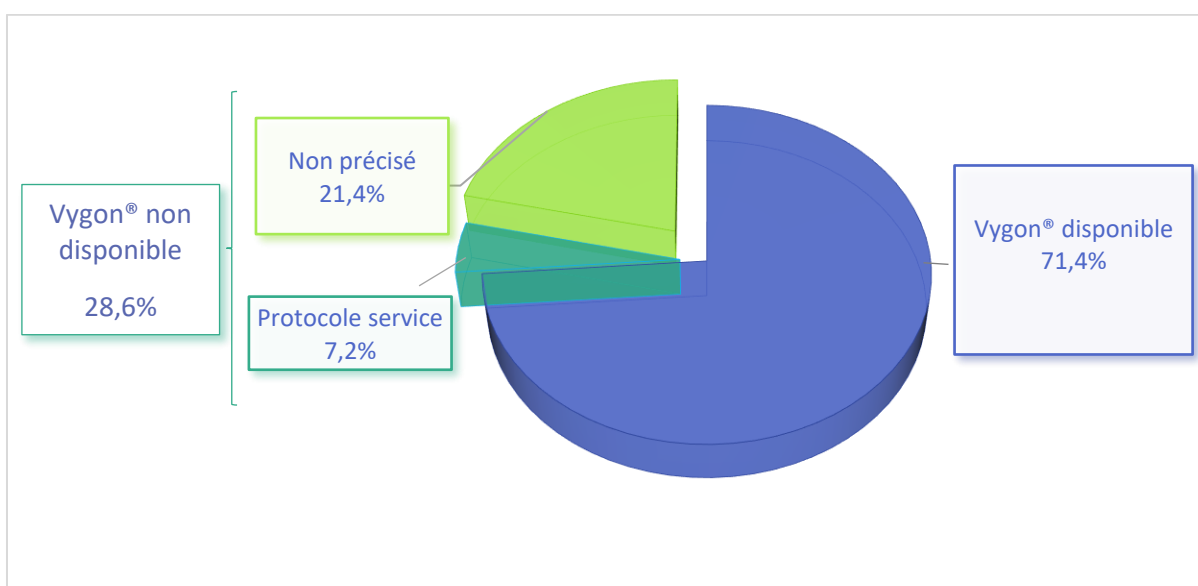
**Figure 17.** Personnes ayant réalisé l'EST dans les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

### III.5.3.c Matériel et montage utilisés pour réaliser l'EST

Quarante-deux centres ont précisé s'ils disposaient ou non de plateaux pré-faits VYGON® (seul distributeur de kits complets fournissant le matériel visible en *Annexe 15*), soit un taux de réponse de 85,7%.

Pour 30 centres (71,4%) le plateau VYGON® était disponible dans le service.

Pour les 12 centres (28,6%) qui ne disposaient pas de ce plateau, 3 (7,2%) précisait que leur montage était intégré dans leur protocole et 9 (21,4%) ne précisait pas leur montage (**Figure 18**).

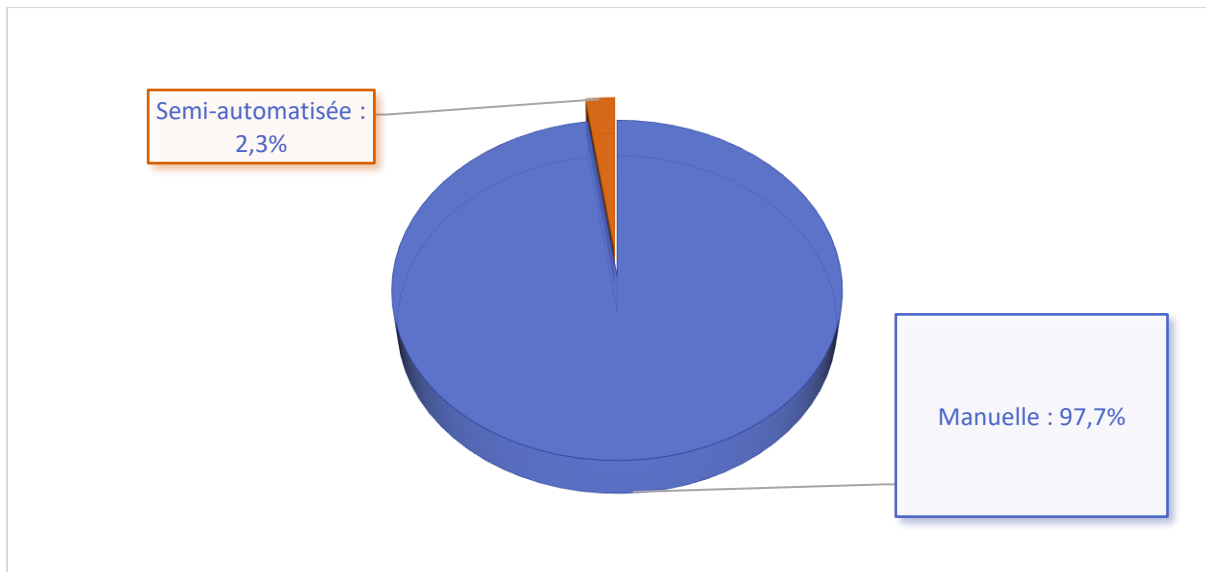


**Figure 18.** Matériel et montage utilisés pour réaliser l'EST (résultats exprimés en % de réponses)

### III.5.3.d Automatisation des échanges

Quarante-quatre centres ont répondu à la question concernant l'automatisation des échanges, soit un taux de réponse de 89,8%.

43 centres (97,7%) réalisaient les échanges manuellement, 1 centre (2,3%) les réalisait de manière semi-automatisée (**Figure 19**).

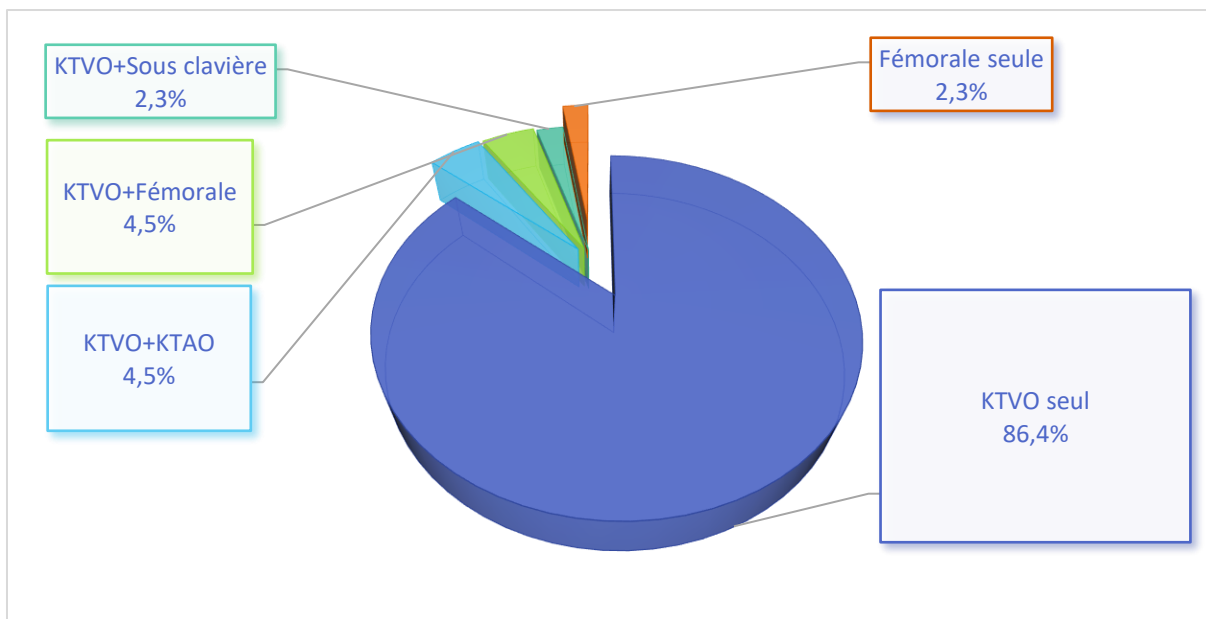


**Figure 19.** Technique utilisée pour réaliser les échanges lors de l'EST (résultats exprimés en % de réponses)

### III.5.3.e Voie(s) d'abord préférentielle(s)

Quarante-quatre centres ont renseigné leur(s) voie(s) d'abord préférentielle(s) pour réaliser l'EST, soit un taux de réponse de 89,8%. Plusieurs réponses étaient admises.

38 centres (86,4%) ont utilisé la voie veineuse ombilicale seule (KTVO). 5 (11,3%) ont utilisé la voie ombilicale associée à une autre voie. Dont 2 (4,5%) l'associaient à la voie ombilicale, 2 (4,5%) l'associaient à la voie fémorale et 1 (2,3%) l'associait à la voie sous clavière. Un centre (2,3%) a utilisé la voie fémorale seule (**Figure 20**).

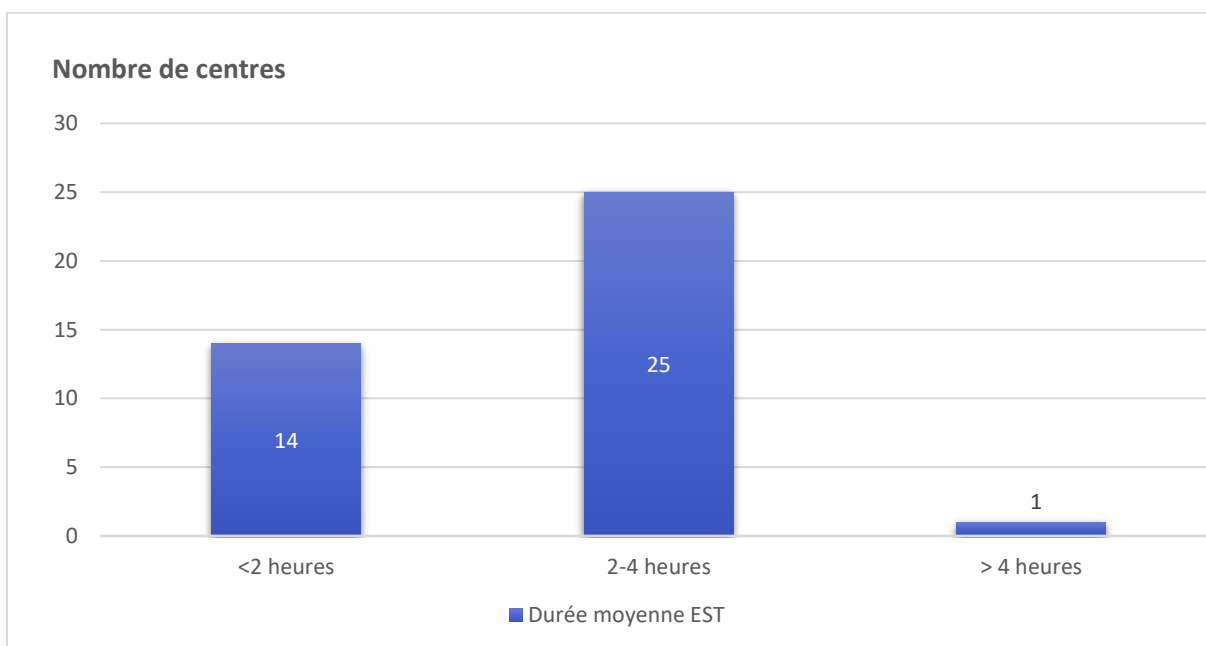


**Figure 20.** Voie(s) d'abord préférée(s) utilisée(s) pour réaliser l'EST (résultats exprimés en % de réponses)

### III.5.3.f Durée moyenne de la procédure

Quarante centres ont renseigné la durée moyenne de la procédure en dehors de la pose de voie, soit un taux de réponse de 81,6%.

Quatorze centres (35%) mettaient en moyenne moins de 2 heures pour réaliser l'EST, 25 (62%) mettaient entre 2 et 4 heures, 1 (3%) mettait en moyenne plus de 4 heures (**Figure 21**).



**Figure 21.** Durée moyenne de l'EST (hors pose de voie) dans les centres répondants.

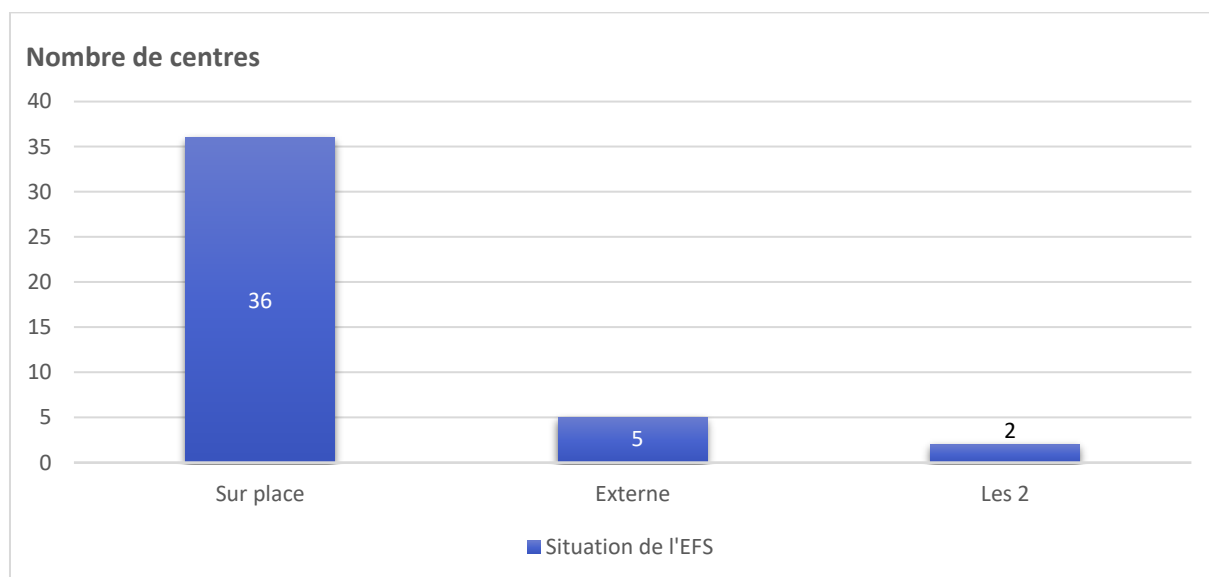
### III.5.4 EFS et produits sanguins labiles

Des informations sur les EFS associés à la procédure étaient demandées ensuite.

#### III.5.4.a Localisation des sites EFS

La situation des EFS fournissant les produits sanguins labiles a été renseignée par 43 centres, soit un taux de réponse de 87,7%.

36 centres répondeurs (83,7%) avaient un site EFS sur place, 5 (11,6%) avaient un site qui n'était pas sur place et 2 (4,7%) pouvaient faire appel à 2 sites EFS fournisseurs différents, dont 1 était sur place et l'autre non (**Figure 22**).



**Figure 22.** Situation des EFS délivrant les PSL dans les centres répondeurs.

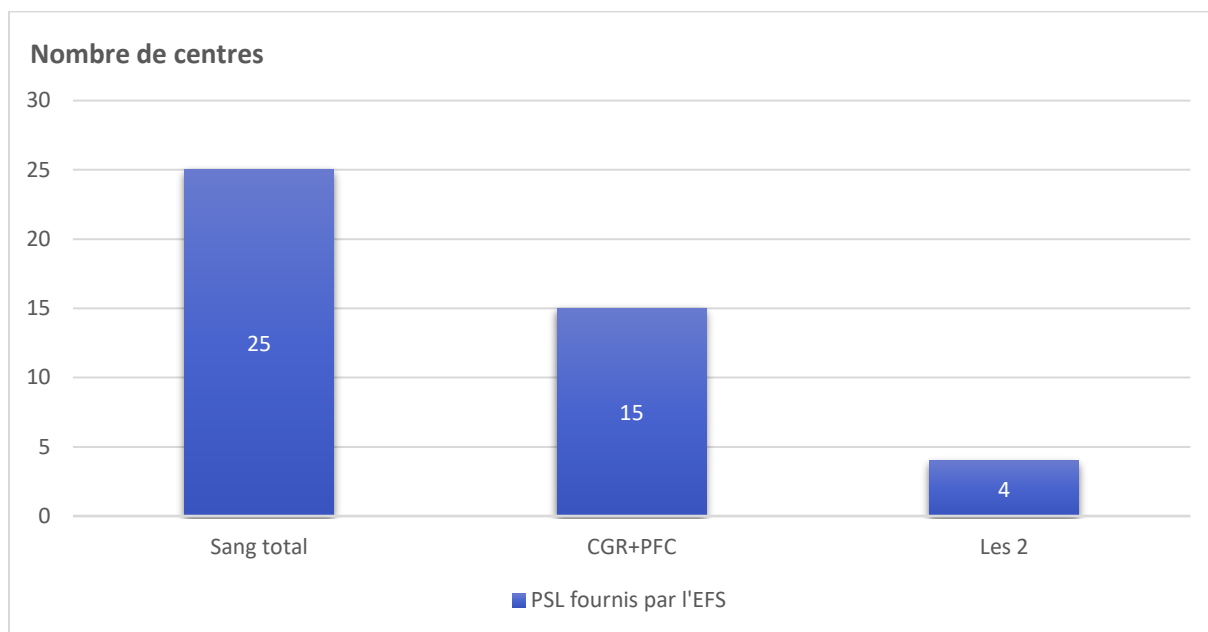
#### III.5.4.b Types de PSL fourni par les EFS

Quarante-quatre centres ont donné le type de PSL fourni par leur(s) EFS, soit un taux de réponse de 89,8%.

Du **sang total** reconstitué était fourni par 25 EFS (56,8%).

15 EFS (34,1%) fournissaient d'une part du **plasma frais congelé (PFC)** et d'autre part un **concentré de globules rouges (CGR)** avec reconstitution du sang total par l'opérateur.

4 EFS (9,1%) fournissaient **les deux types de PSL**, dont 3 EFS (6,8%) fournissaient l'un ou l'autre type de PSL en fonction du contexte : pour 1 centre (2,3%), si l'EST n'était pas urgente, celui-ci faisait appel à un EFS extérieur pour lui fournir du sang total, dans 1 autre centre (2,3%) si l'EST avait lieu pendant la garde un CGR et un PFC étaient délivrés, et dans le dernier centre (2,3%) si l'EST avait lieu un jour de semaine ou le week-end le type de PSL variait (**Figure 23**).

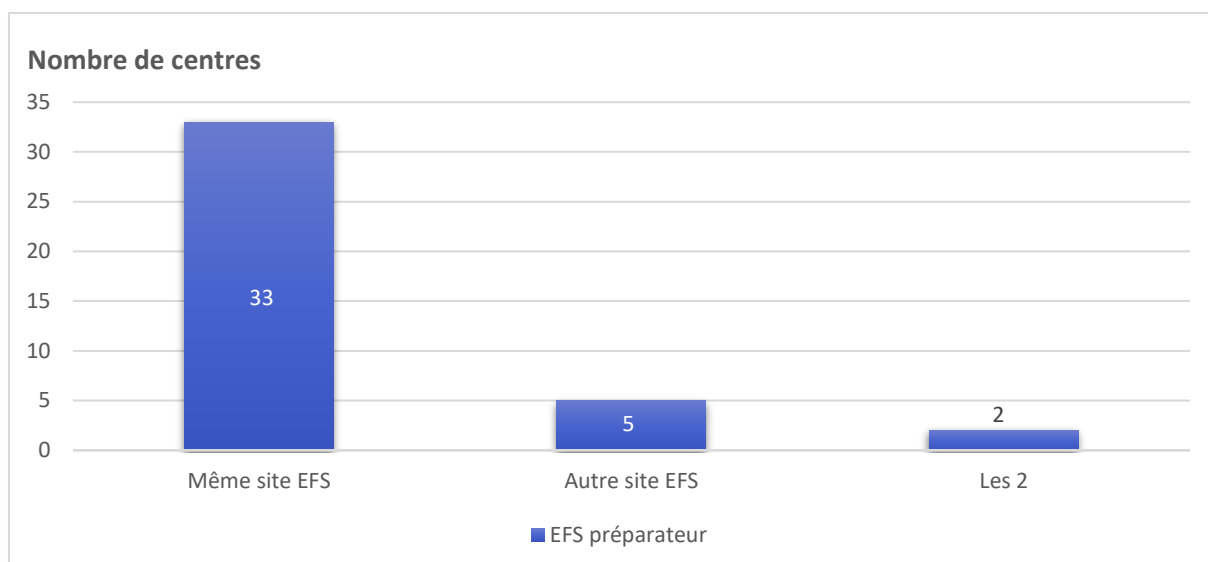


**Figure 23.** PSL fournis par les EFS dans les centres répondeurs

#### **III.5.4.c Préparation des PSL**

Quarante centres ont renseigné le site EFS préparant les PSL, soit un taux de participation de 81,6%.

Pour 33 centres (82,5%) le même EFS préparait et délivrait les PSL. Pour 5 centres (12,5%), c'est un autre EFS qui préparait les PSL. Et pour 2 centres (5%) les PSL étaient préparés soit par l'EFS délivrant les PSL soit par un autre EFS en fonction du type de PSL demandé (**Figure 24**).



**Figure 24.** EFS préparant les PSL demandés par les centres répondants

### III.6 DELAIS

La 3<sup>ème</sup> partie du questionnaire concernait les différents délais pendant la procédure d'EST.

#### III.6.1 Délai moyen entre prescription et distribution des PSL

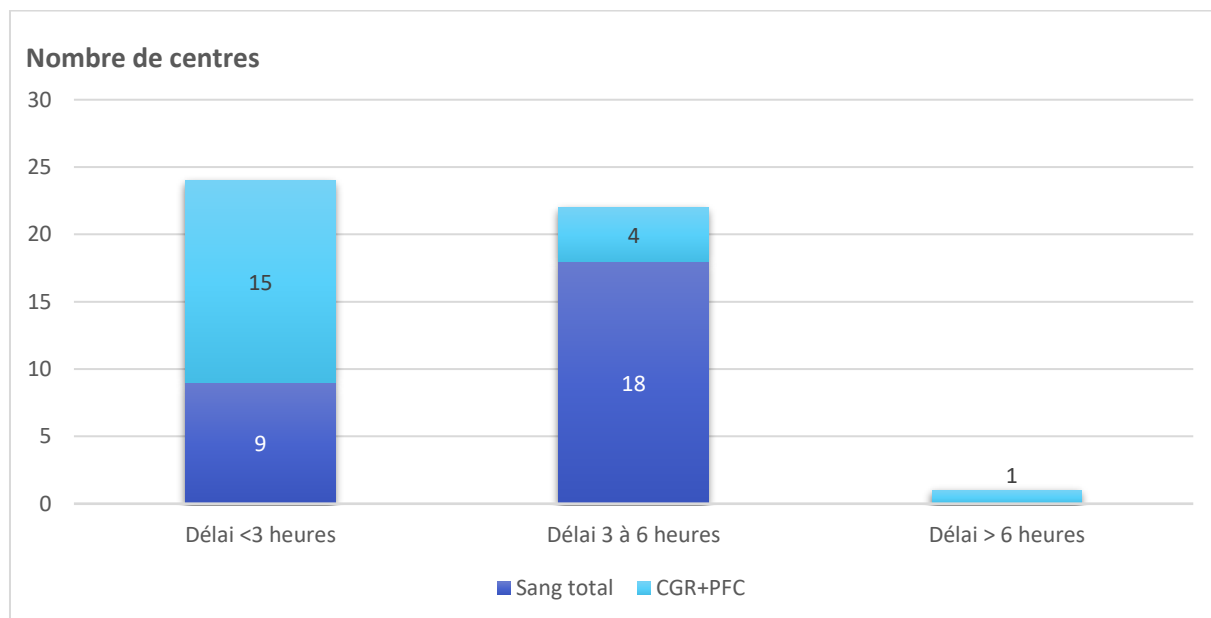
Le délai moyen entre la prescription et la distribution des PSL en fonction du type de PSL prescrit a été renseigné par 42 centres, soit un taux de réponse de 85,7%.

Vingt-deux centres (52,4%) avaient un délai moyen prescription-distribution de PSL de moins de 3 heures, 22 (52,4%) avaient un délai entre 3 et 6 heures et 1 (2,4%) avait un délai moyen de plus de 6 heures, tous types de PSL confondus.

Sur les 27 centres (64,3%) qui utilisaient du sang total, 9 (21,4%) avaient un délai moyen prescription-distribution de sang total de moins de 3 heures, 18 (42,9%) avaient un délai moyen entre 3 et 6 heures. Aucun centre n'avait un délai moyen de plus de 6 heures entre prescription et distribution.

Sur les 20 centres (47,6%) qui utilisaient un CGR et un PFC, 15 centres (35,7%) avaient un délai moyen prescription-distribution de CGR et PFC de moins de 3 heures, 4 (9,5%) avaient un délai

moyen entre 3 et 6 heures et 1 (2,4%) avait un délai moyen de plus de 6 heures entre prescription et distribution du CGR et PFC (**Figure 25**).



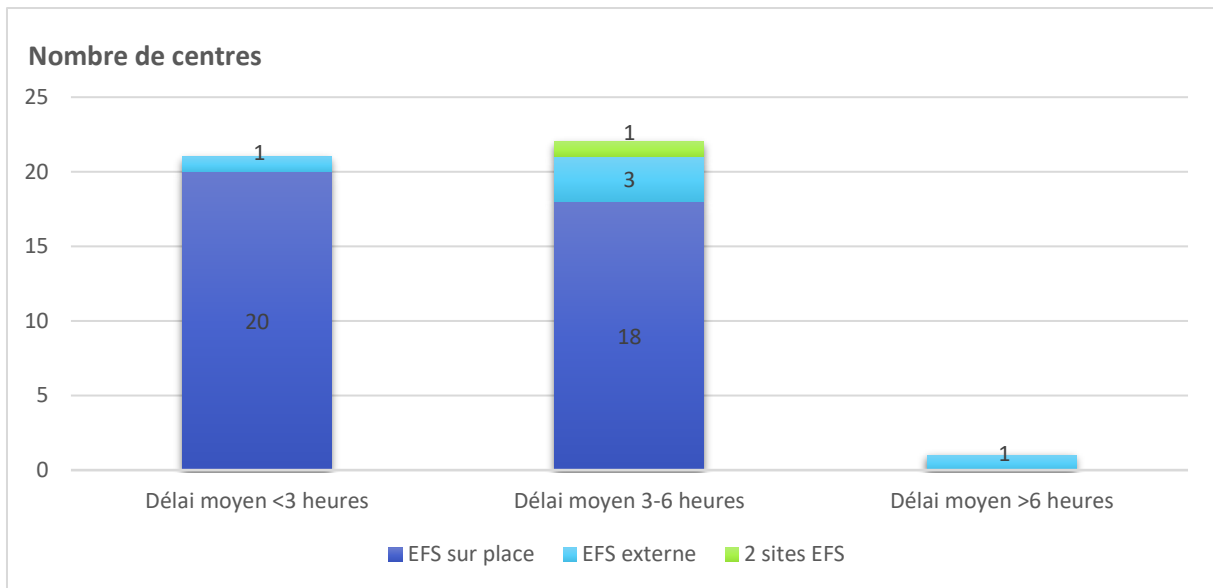
**Figure 25.** Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction du type de PSL délivré par leur(s) EFS.

Sur les 36 centres (85,7%) répondeurs ayant un EFS sur place, 20 (47,6%) avaient un délai moyen entre prescription et distribution <3 heures, 18 centres (42,9%) avaient un délai entre 3 et 6 heures. Aucun n'avait de délai > 6 heures.

Sur les 5 centres (11,9%) ayant un EFS situé à l'extérieur, 1 centre (2,4%) avait un délai moyen entre prescription et distribution <3 heures, 3 centres (7,1%) avaient un délai entre 3 et 6 heures, et 1 centre (2,4%) avait un délai > 6 heures.

Le centre (2,4%) ayant à la fois un EFS sur place et un EFS extérieur avait un délai moyen entre prescription et distribution entre 3 et 6 heures (**Figure 26**).



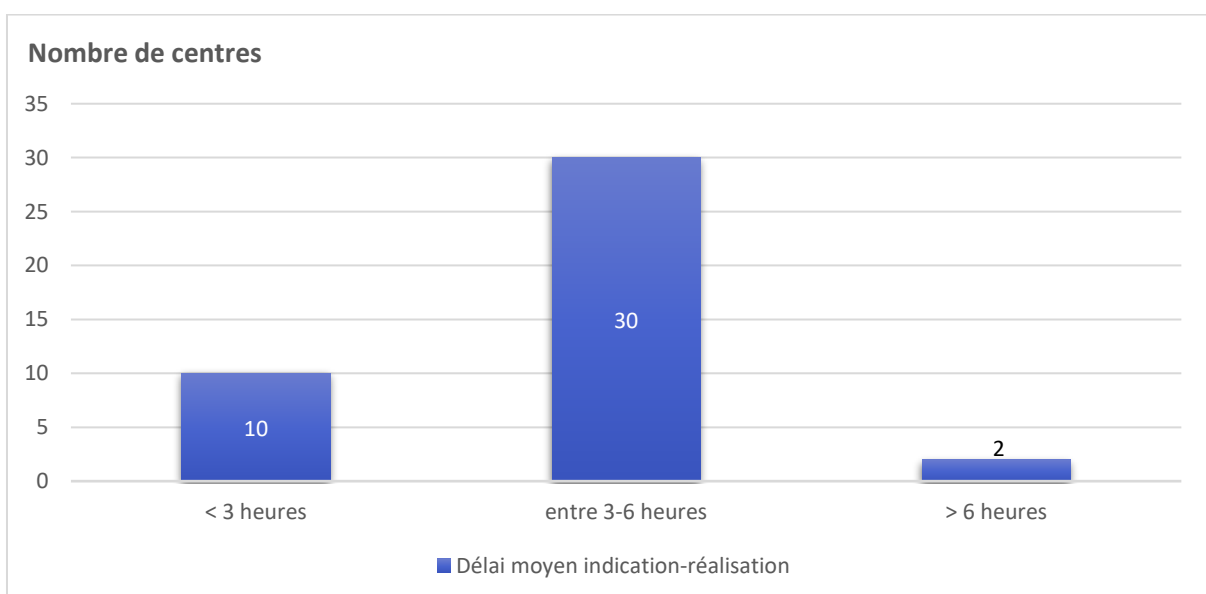


**Figure 26.** Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction de la situation de leur(s) site(s) EFS.

### III.6.2 Délai moyen entre indication et réalisation de l'EST

Le délai moyen entre l'indication et la réalisation de l'EST a été renseigné par 42 centres, soit un taux de réponse de 85,7% (Figure 27).

Trente centres (71,4%) avaient un délai moyen indication-réalisation entre 3 et 6 heures, 10 centres (23,8%) avaient un délai moyen de moins de 3 heures, et 2 centres (4,8%) avaient un délai moyen indication-réalisation de plus de 6 heures.

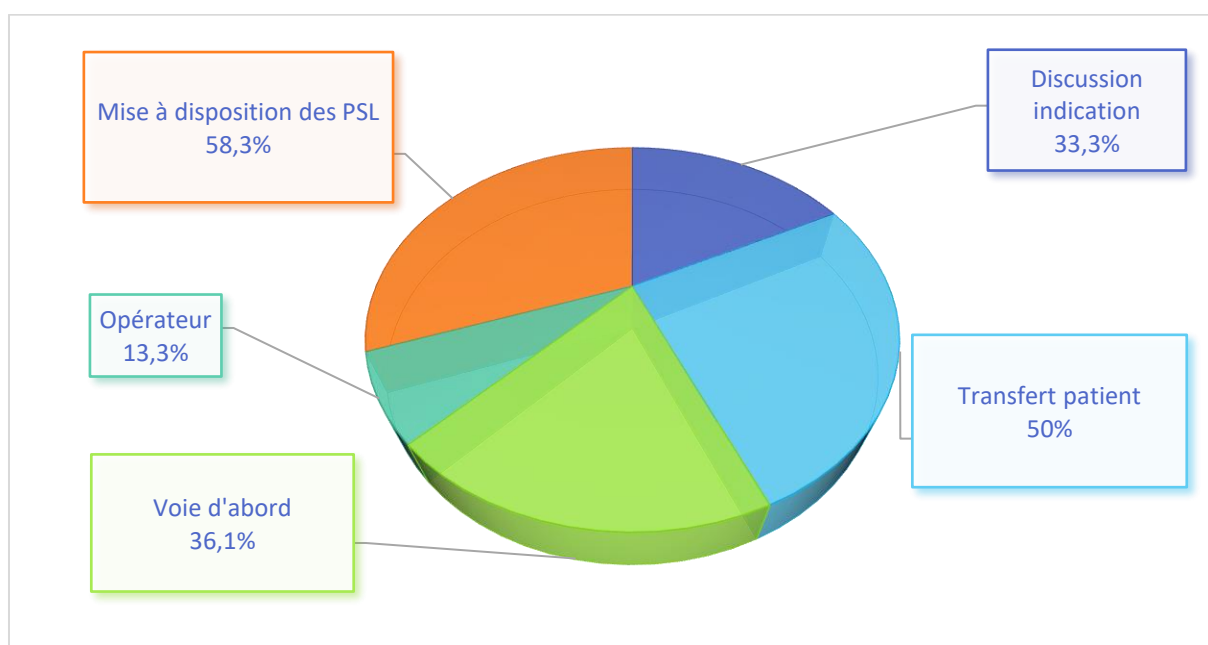


**Figure 27.** Délai moyen entre indication et réalisation de l'EST dans les centres répondeurs

### III.6.3 Délai de mise en œuvre allongé

La dernière question du questionnaire portait sur les causes de délai de mise en route de l'EST supérieur à 6 heures. Plusieurs réponses étaient possibles. Trente-six centres ont répondu, soit un taux de réponse de 73,5%.

Vingt-et-un centres (58,3%) ont mis en cause la mise à disposition des PSL par l'EFS, 18 (50%) évoquaient le transfert du patient, 13 (36,1%) évoquaient la pose de la voie d'abord, 12 (33,3%) évoquaient la discussion de l'indication à l'EST et 5 (13,9%) mettaient en cause l'opérateur (**Figure 2**).



**Figure 28.** Causes de délai de mise en route de l'EST de plus de 6 heures (résultats exprimés en % de réponses)

### III.7 COMMENTAIRES LIBRES

La dernière partie du questionnaire était un espace de commentaires libres. Ils ont été rassemblés en *Annexe 13*.

## III.8 ANALYSE DES PROTOCOLES TRANSMIS

Dix centres (20,4%) utilisaient le protocole du CNRHP. Sur les 29 centres n'utilisant pas le protocole du CNRHP, 27 centres (55,1%) utilisaient un protocole propre à leur service et 2 centres (4,1%) utilisaient un protocole extérieur à leur service.

Le protocole du CNRHP est disponible sur le site du Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale ([www.cnrhp.fr](http://www.cnrhp.fr)). 19 centres (65,5%) nous ont transmis le protocole qu'ils utilisaient.

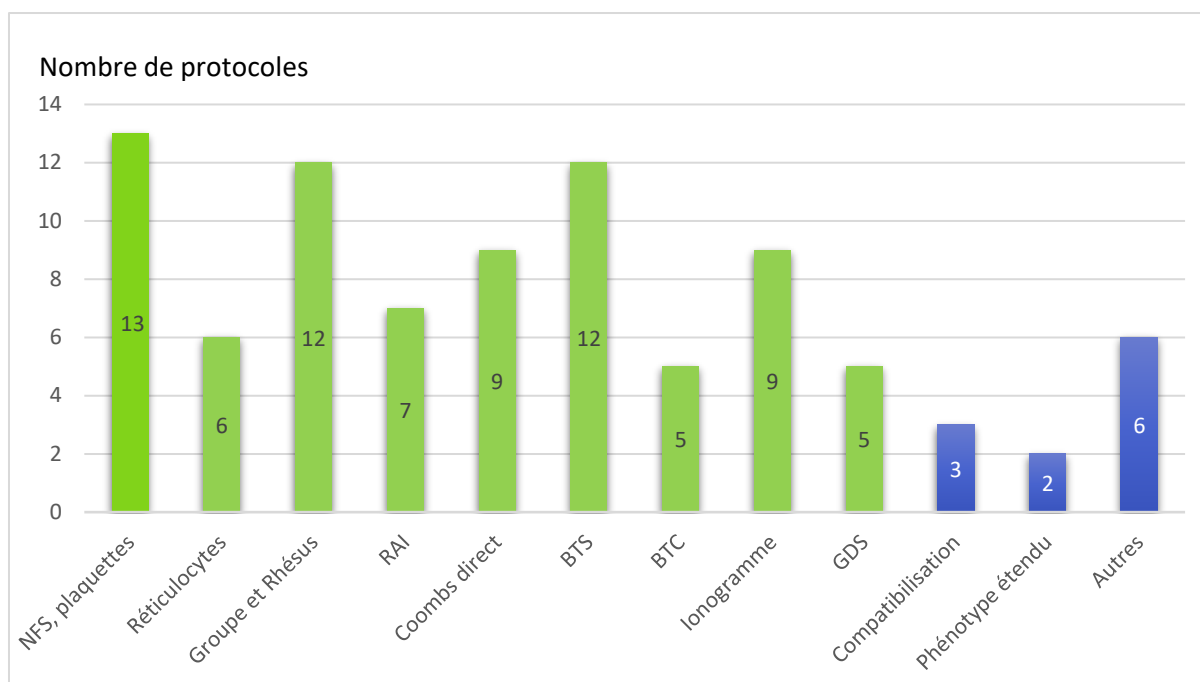
Nous avons étudié ces 19 protocoles et celui du CNRHP. Nous avons également comparé ces protocoles aux recommandations françaises de l'HAS (56) et/ou de la SFN (54) en fonction des données disponibles.

### III.8.1 Bilans biologiques avant EST

Dix-neuf protocoles (95%) prévoyaient un **bilan chez le nouveau-né** avant de débiter l'EST. Les examens prévus dans les protocoles étudiés lors de ce bilan sont illustrés sur la **Figure 29**.

Concernant le bilan à réaliser avant EST, l'HAS (56) recommande : NFS, plaquettes, réticulocytes, groupe ABO et Rhésus, RAI, Coombs direct, bilirubine conjuguée et totale, un ionogramme sanguin complet avec calcémie, un gaz du sang. Les examens recommandés par l'HAS sont représentés en vert sur la **Figure 29**.

Au total, sur les 19 protocoles ayant prévu un bilan pré-EST, 2 (10,5%) avaient un bilan complet au regard de ces recommandations.



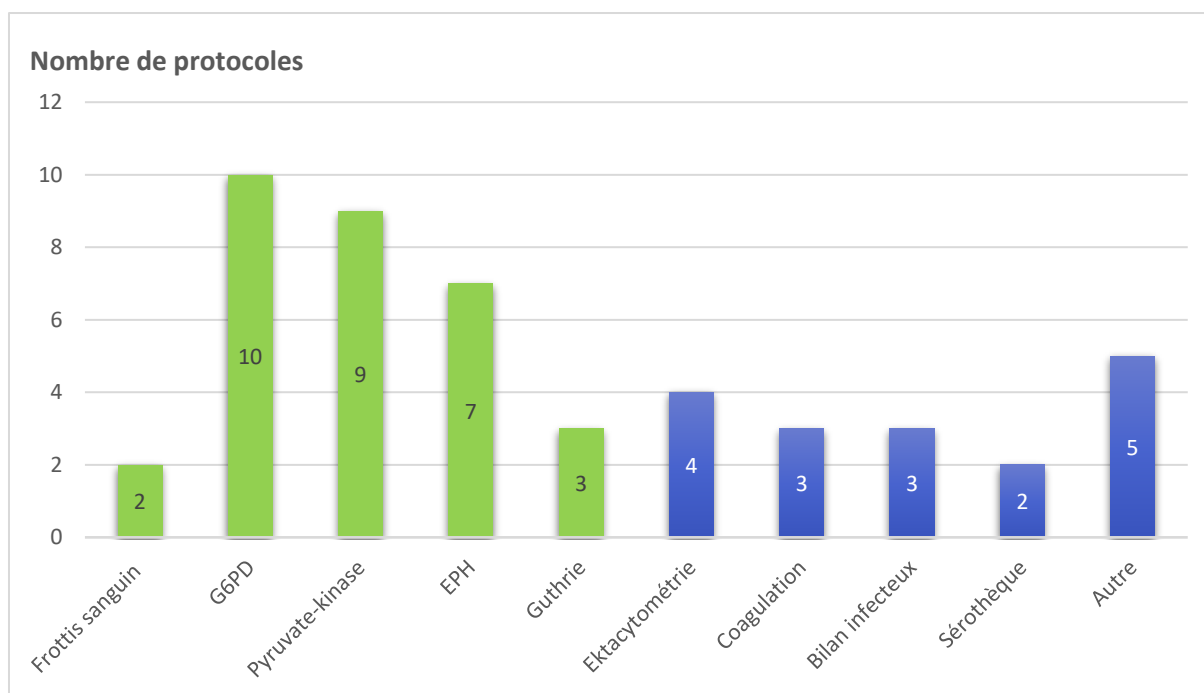
**Figure 30.** Examens réalisés lors du bilan pré-EST prévu dans les protocoles étudiés (les résultats en vert correspondent aux examens prévus dans les recommandation HAS 2014)

Treize protocoles (65%) réalisaient un **bilan étiologique approfondi**. Pour 5 protocoles (25%) ce bilan étiologique était systématique avant l'EST, pour 8 (40%) ce bilan était conditionnel si l'étiologie n'avait pas été identifiée au moment de l'EST. 7 (35%) ne prévoyaient pas de bilan étiologique.

Concernant le bilan étiologique, l'HAS (56) le recommande si aucune étiologie n'a été retrouvée avec le bilan pré-EST. Celui-ci prévoit : frottis sanguin, dosage G6PD et pyruvate-kinase, électrophorèse de l'hémoglobine, Guthrie si compatible avec une possible drépanocytose.

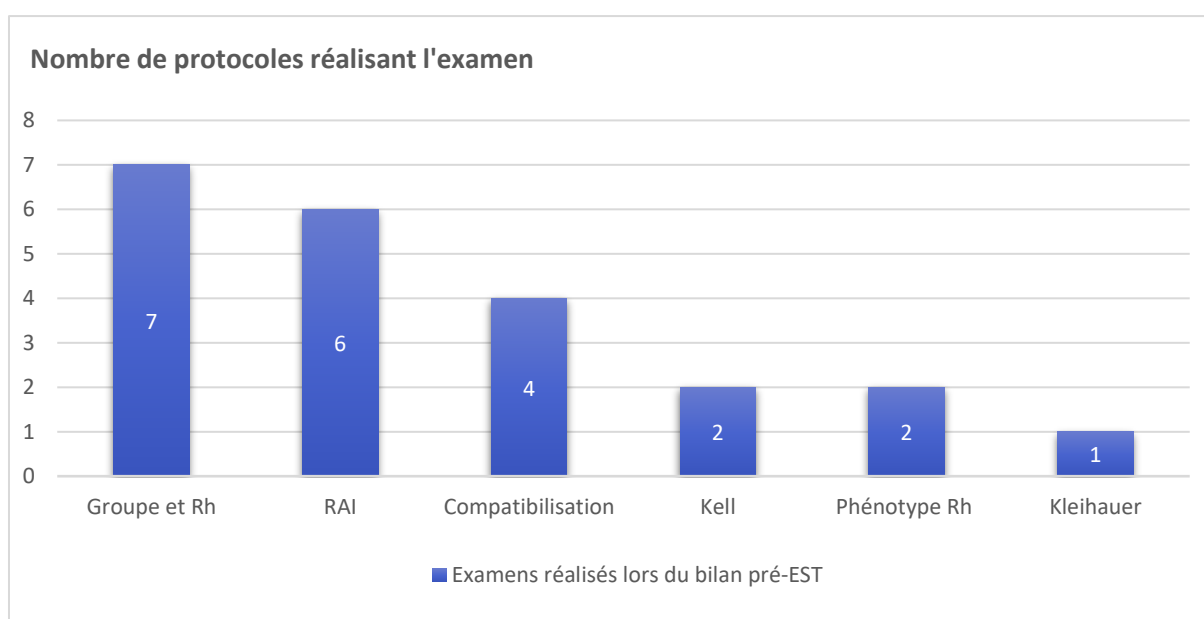
Au total, sur les 13 protocoles ayant précisé un bilan étiologique, 2 (15,4%) avaient un bilan complet au regard de ces recommandations.

Les différents examens réalisés chez le nouveau-né lors de ce bilan étiologique sont illustrés en **Figure 31** et les examens recommandés par l'HAS y sont représentés en vert.



**Figure 31.** Examens réalisés lors du bilan étiologique prévu dans les protocoles étudiés (les examens en verts sont prévus au bilan étiologique des recommandations HAS 2014)

Huit protocoles (40%) prévoyaient un **bilan maternel** avant l'EST (**Figure 32**).  
L'HAS (56) ne détaille pas de bilan maternel.



**Figure 32.** Examens réalisés lors du bilan maternel pré-EST prévu dans les protocoles étudiés.

### III.8.2 Produits sanguins labiles utilisés

Quatorze protocoles (70%) indiquaient de commander du **sang total** reconstitué par l'EFS et 9 protocoles (45%) un **CGR associé à un PFC** à reconstituer sur place.

Parmi les 14 protocoles recevant du **sang total**, 6 (42,9%) précisait l'hématocrite cible qui variait de 40% à 65%

Parmi les 9 protocoles (64,3%) utilisant **un CGR et un PFC** distribués séparément, la reconstitution du sang total se faisait dans le service pour 3 protocoles (33,3%) et directement au lit du patient lors du geste pour 6 protocoles (67%). Elle suivait la règle de 1/3 de plasma et 2/3 de CGR dans 3 protocoles (33,3%). 5 protocoles (55,6%) utilisaient l'hématocrite du CGR fourni et l'hématocrite cible du sang total post-reconstitution, dont 4 fournissaient la table de calcul nécessaire. 1 protocole (11,1%) ne précisait pas les règles de reconstitution.

L'hématocrite cible du sang total reconstitué était précisée dans 5 protocoles (55,5%), elle varie entre 40 à 50% selon les protocoles.

L'HAS (56) prévoit une hématocrite cible du sang total reconstitué de 45% et la SFN (54) prévoit une hématocrite cible du sang total de 40% à 50%.

Sur les 11 protocoles ayant précisé l'hématocrite cible, 4 (36,4%) respectaient les recommandations HAS (56) et 7 (63,6%) respectaient celles de la SFN (54).

**La fraîcheur des PSL** demandés était précisée dans 13 protocoles (65%). Elle était inférieure à 3 jours pour 1 protocole (5%), inférieure à 5 jours pour 8 protocoles (40%), inférieure à 7 jours pour 2 protocoles (10%) et inférieure à 10 jours pour 2 protocoles (10%).

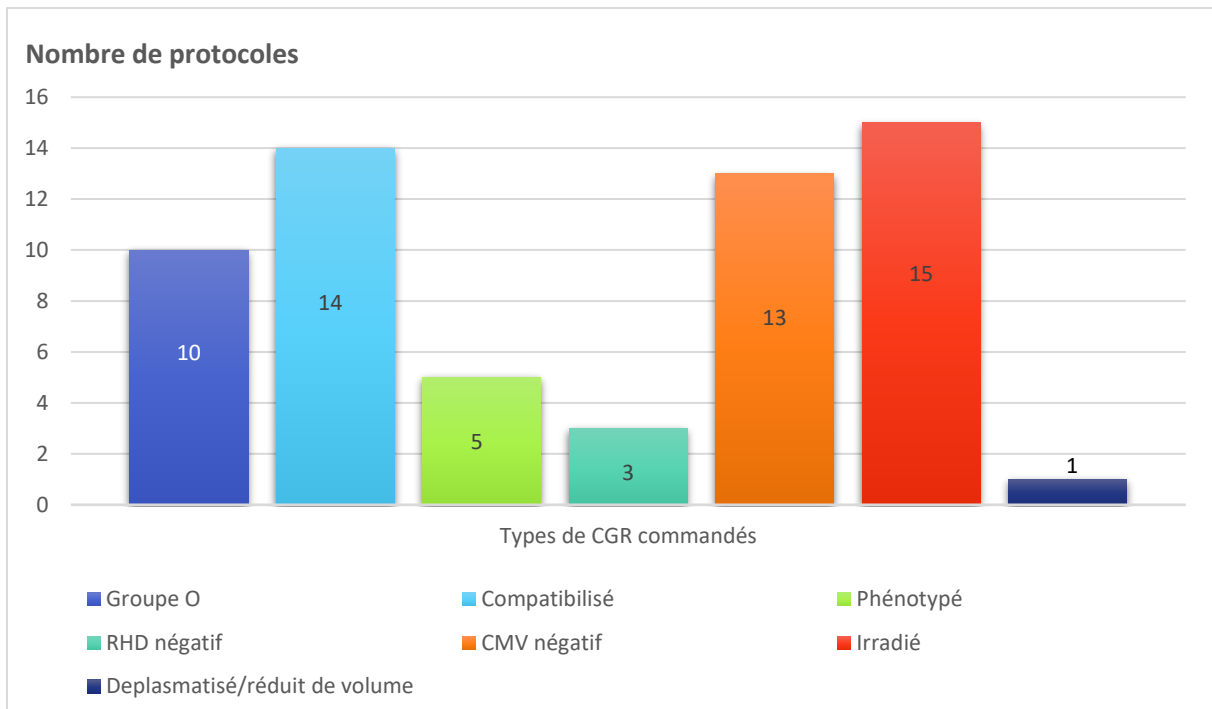
L'HAS (56) recommande l'utilisation de CGR conservés depuis maximum 5 jours.

Sur les 13 protocoles ayant précisé la fraîcheur des PSL, 9 (69,2%) suivaient ces recommandations.

**Les caractéristiques des CGR** à commander étaient précisées dans 17 protocoles (85%) et sont illustrées en **Figure 33**.

L'HAS (56) recommande la commande de CGR de Groupe O ou compatibilisé en contexte d'allo-immunisation, et irradié. Le caractère CMV négatif n'est plus recommandé (56).

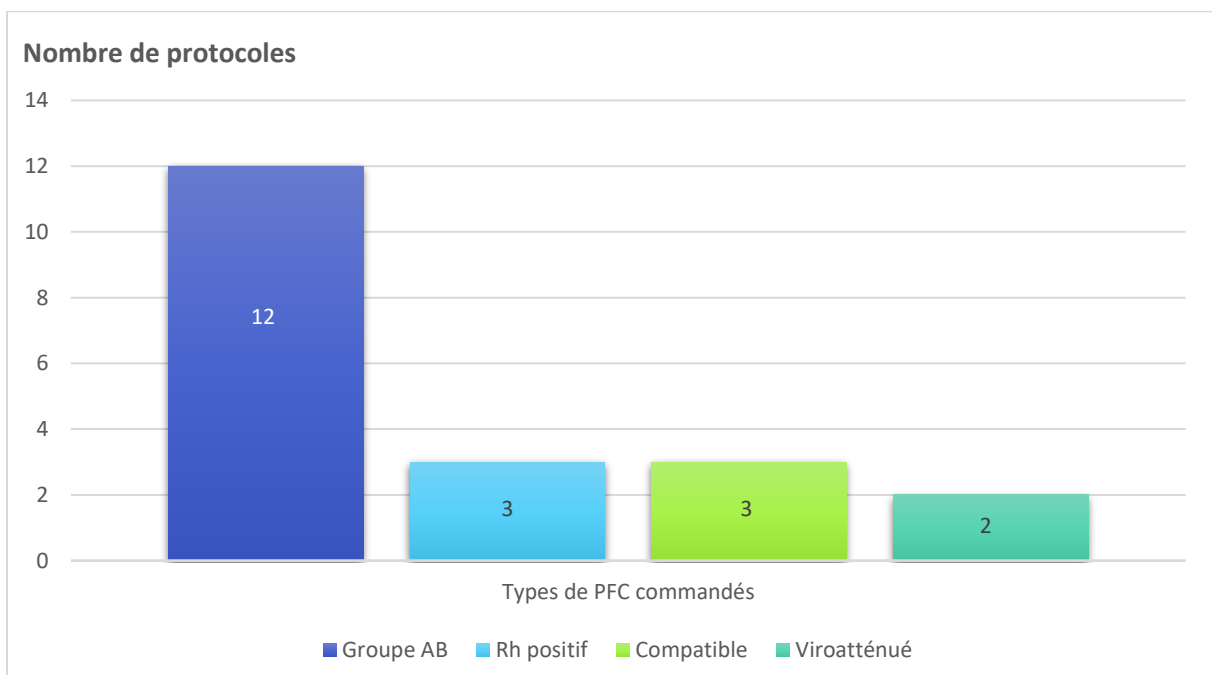
Sur les 17 protocoles ayant précisé les caractéristiques des CGR, 14 (82,3%) respectaient ces recommandations.



**Figure 33.** Caractéristiques des GCR commandés et précisés dans les protocoles étudiés.

Les caractéristiques des PFC étaient précisées dans 13 protocoles (65%) et sont illustrées en **Figure 34**.

L'HAS (56) recommande la commande de PFC de Groupe AB. Sur ces 13 protocoles, 12 (92,3%) respectent ces recommandations.



**Figure 34.** Caractéristiques des PFC commandés et précisés dans les protocoles étudiés.

### III.8.3 Préparation du patient et voie d'abord

Quatorze protocoles (70%) décrivaient l'**installation du patient** pendant le geste : 12 protocoles (60%) prévoyaient l'interruption de l'alimentation, 10 (50%) prévoyaient des attaches, 6 (30%) la mise en place d'une poche à urines, 5 (25%) un geste à couveuse ouverte et 5 (25%) un réchauffeur pour la poche de sang. 6 protocoles (30%) ne donnaient pas d'indication concernant l'installation du patient.

Concernant la préparation du patient l'HAS (56) recommande la suspension de l'alimentation entérale pendant et jusque 6 heures après l'échange.

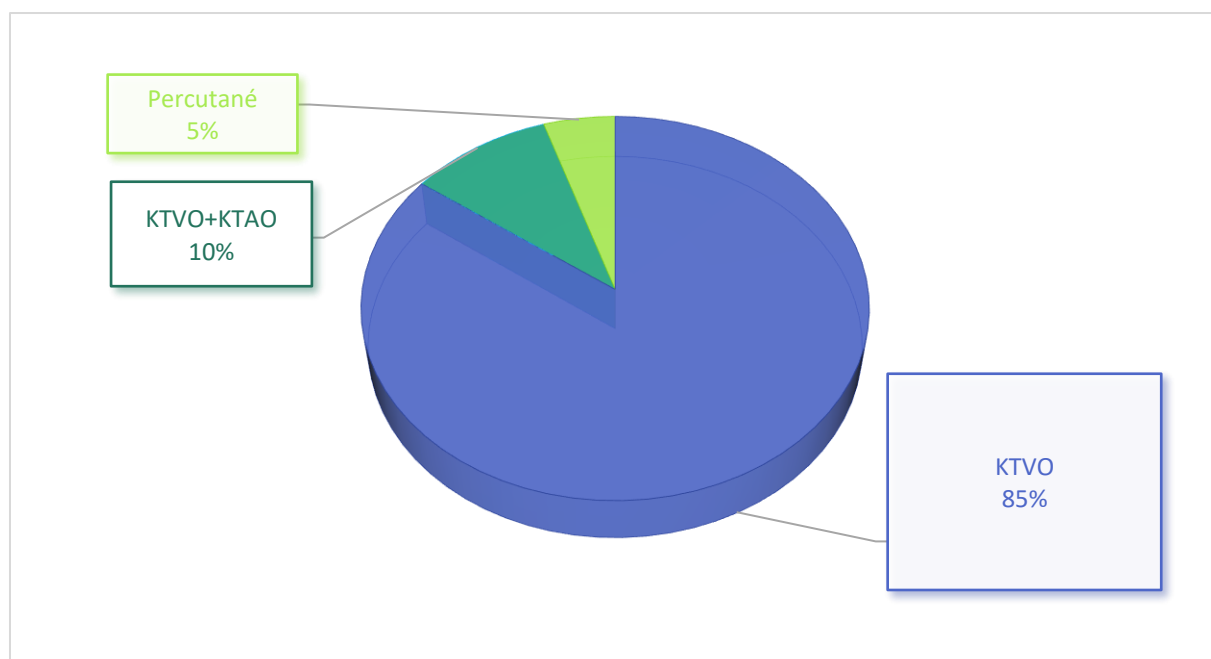
60% des protocoles qui précisaient l'installation du patient suivaient cette recommandation.

Tous les protocoles renseignaient **les voies d'abord vasculaire** utilisées

- La voie d'abord préférée était la voie ombilicale veineuse seule, préconisée dans 17 protocoles (85%). 2 protocoles préféraient la voie veineuse ombilicale associée à la voie artérielle ombilicale (10%) et 1 protocole préférait un cathéter central percutané (5%) (**Figure 35**).

L'HAS (56) recommande l'utilisation première de la voie ombilicale veineuse pour l'EST.

85% des protocoles respectaient cette recommandation.



**Figure 35.** Voie d'abord préférée pour l'EST dans les protocoles étudiés.



- Pour **la voie d'injection**, tous les protocoles proposaient d'utiliser un KTVO simple voie, du kit VYGON® ou non. 3 protocoles (15%) proposaient également une VVP, 3 protocoles (5%) un cathéter fémoral, 2 protocoles (10%) un KTVO double voie, 2 protocoles (10%) un KTAO, et 7 protocoles (35%) proposaient d'autres cathéters centraux percutanés.
- Pour **la voie de prélèvement**, 19 protocoles (95%) proposaient un KTVO simple voie, 5 (25%) un cathéter fémoral, 4 (20%) un KTAO, 2 (10%) un KTVO double voie, 6 (30%) un autre cathéter central percutané. Aucun ne suggérait d'utiliser une VVP.

### III.8.4 Opérateur

Dix protocoles (50%) conseillaient l'aide d'une infirmière pour la réalisation de l'acte.

### III.8.5 Matériel et montage

Dix protocoles (50%) ont établi une **liste** du matériel nécessaire à la réalisation de l'EST.

15 protocoles (75%) incluaient un **schéma** du montage préconisé. Les 5 (25%) autres ne précisait pas leur montage.

### III.8.6 Volumes échangés

Dix-neuf protocoles (95%) indiquaient le **volume sanguin total** à échanger.

Parmi eux, 12 (63,2%) donnaient une fourchette allant de 120 à 160mL/kg au minimum, jusque 160 à 240mL/kg au maximum, dont 1 protocole modulait ce volume en fonction du terme du patient. 7 autres protocoles (36,8%) utilisaient un volume fixe d'échange, allant de 80ml/kg au minimum jusqu'à 240ml/kg au maximum.

L'HAS (56) recommande d'échanger 2 masses sanguines, soit 140ml/kg pour les nouveau-nés à terme et 160ml/kg pour les prématurés.

6 protocoles (31,6%) sur les 19 ayant précisé le volume total à échanger respectaient ces recommandations.

Tous les protocoles prévoyaient un **échange iso-volume**, soit un même volume lors de l'injection et du prélèvement. Ce volume était adapté au poids du patient dans 10 protocoles (50%), le faisant varier de 2,5 à 10ml/kg par injection/retrait. Parmi eux 1 protocole affinait le

volume en fonction du terme du patient. Des fourchettes de volume étaient utilisées par 7 protocoles (35%) allant de 3mL à 20mL par injection/retrait, dont 4 l'affinaient selon la tranche de poids du patient. Les 3 autres protocoles (15%) utilisaient des volumes fixes allant de 5mL à 20mL par injection/retrait sans distinction de poids ni de terme.

L'HAS (56) recommande des volumes d'injection et de prélèvement n'excédant pas 5ml/kg. 11 protocoles (55%) respectent ces recommandations.

### III.8.7 Méthode et étapes de l'échange

Tous les protocoles réalisaient **les prélèvements** de sang de manière manuelle.

Dix-huit protocoles (90%) réalisaient **les injections** de sang de manière manuelle, 1 protocole (5%) réalisait les injections de manière automatisée grâce à des seringues auto-pousseuses auxquelles l'opérateur adaptait ses prélèvements manuels, et 1 (5%) proposait les 2 méthodes.

Quatorze protocoles (70%) détaillaient les différentes **étapes et gestes** à réaliser pour injecter et prélever les différents volumes de sang.

Seize protocoles (80%) prévoyaient une **feuille de surveillance** pour noter les différentes étapes réalisées pour suivre l'évolution du geste et souvent confiées à une deuxième personne. 3 protocoles (15%) ont créé cette feuille directement disponible dans leur protocole.

### III.8.8 Rythme et durée de l'échange

Sept protocoles (35%) indiquaient **le rythme de l'échange**.

Ils l'indiquaient en précisant les **cycles**, un cycle étant défini par injection et prélèvement. Il le précisait soit en mentionnant le délai entre chaque cycle, allant de 10 secondes à 1 minute par cycle ; soit en précisant la durée de chaque cycle variant de 2 à 5 minutes. Ou alors ils indiquaient le **rythme** de l'échange en précisant le débit de l'échange, allant de 3ml à 5ml/kg/min. Les autres protocoles ne précisaient pas le rythme de l'échange.

Sept protocoles (35%) précisaient **la durée de l'échange**, allant de 60 minutes au minimum jusqu'à 240 minutes au maximum, les autres n'y faisaient pas référence.

L'HAS (56) recommande que l'échange dure au minimum 90 minutes et jusque 2 heures environ. 2 protocoles (28,6%) sur les 7 précisant la durée de l'échange respectaient ces recommandations.

### III.8.9 Traitements associés

Trois protocoles (15%) associaient **une perfusion** au geste, en prévention des hypoglycémies. Les autres protocoles ne la précisaient pas.

Sept protocoles (35%) utilisaient de **l'Albumine**. Un protocole (14,3%) l'administrait systématiquement et 6 protocoles (85,7%) l'administraient sous condition : quand l'hyperbilirubinémie était menaçante en attente de la réalisation de l'EST ou en fonction du taux de BNL ou de BIE. La posologie de l'Albumine variait de 1 à 2g/kg IV, mais elle n'était pas précisée dans 1 protocole. 1 protocole (5,2%) disait de ne pas en administrer et 12 protocoles (60%) n'y faisaient pas référence.

La SFN (54) recommande les perfusions d'albumine à la dose de 1,5 g/kg (perfusion sur 4 h d'une solution d'albumine à 20 % diluée de moitié avec une solution de NaCl à 0,9%) dans les hyperbilirubinémies justifiant une EST en attente de sa réalisation (préparation des PSL ou transfert) ou lorsqu'il existait un ictère précoce avec indication à la photothérapie chez un nouveau-né avec conditions à risque de neurotoxicité aggravée.

2 protocoles (18,2%) sur les 7 utilisant l'Albumine respectaient ses recommandations.

Deux protocoles (10%) utilisaient **les immunoglobulines intraveineuses**, toujours sous condition : si hémolyse immunologique, si diminution de la BTS insuffisante en fin d'EST. La posologie des IgIV variait de 0,5 à 1g/kg. 2 protocoles (10%) disaient de ne pas en administrer et 16 (80%) n'y faisaient pas référence.

La SFN (54) recommande les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse à la dose de 1 g/kg comme adjuvant à une PTI bien conduite dans les hyperbilirubinémies par IFME documentées. Les indications doivent être restreintes aux cas où la BTS progresse de 8 à 10  $\mu\text{mol/L/h}$  sous PTI dans le seul but d'éviter le recours à une EST. 1 seul protocole (50%) sur les 2 utilisant les IgIV respectait ces recommandations.

Le **Gluconate de calcium 10%** était utilisé dans 15 protocoles (75%), dont 11 protocoles (55%) l'administraient de manière systématique et 4 protocoles (20%) de manière conditionnelle : elle était administrée seulement en cas d'hypocalcémie pour 3 protocoles

(15%), le dernier ne précisait pas la condition. La posologie variait de 1 à 2mL/100mL de sang échangé, 2 protocoles (10%) ne précisait pas la posologie. 5 protocoles (25%) précisait de ne pas administrer de calcium.

Cinq protocoles (25%) **transfusaient des GR** en sus de l'échange de manière systématique et 3 protocoles transfusaient que s'il existait une anémie (15%).

3 protocoles (15%) réalisaient la transfusion en commençant et en finissant par une injection. 4 (20%) la réalisaient au cours de l'EST en injectant un volume plus important de sang que lors du prélèvement et en finissant par une injection. 1 protocole (5%) transfusait en début d'EST.

2 protocoles (10%) prévoyaient une **transfusion de plaquettes** en fin d'EST s'il existait une thrombopénie.

L'HAS (56) ne recommande pas l'administration d'IgIV et ne parle pas d'Albumine. La SFN (54) et l'HAS (41,56) ne font pas mention de la nécessité d'utiliser du Gluconate de calcium ni de transfuser en CGR pendant l'EST.

9 protocoles (45%) interrompaient la **photothérapie intensive** pendant l'EST et la reprenaient dès l'arrêt de la procédure. 1 protocole (5%) la poursuivait pendant le geste.

L'HAS (56) recommande la reprise de la photothérapie dès la fin de l'EST.

10 protocoles (50%) n'y faisaient pas référence.

### **III.8.10 Surveillance et suivi du patient**

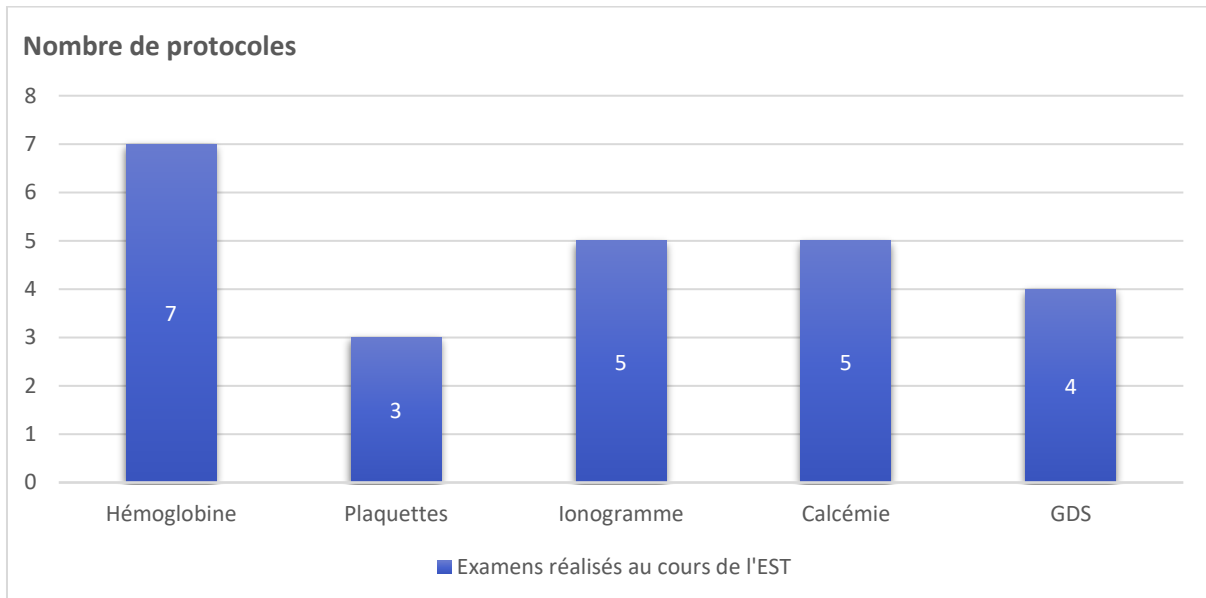
Les modalités de surveillance pendant la réalisation de l'EST étaient précisées dans 16 protocoles (80%).

Quinze (75%) faisaient une surveillance des **constantes** en suivant les recommandations HAS (56), mais tous ne précisait pas la fréquence de surveillance.

Neuf protocoles (45%) prévoyaient de réaliser un **bilan biologique** en milieu d'EST, dont les examens sont illustrés en **Figure 36**.

Selon les recommandations HAS (56) un contrôle de la NFS et des plaquettes, un ionogramme complet avec calcémie, glycémie et protidémie, et un gaz du sang doivent être réalisés en milieu d'échange.

Sur les 9 protocoles indiquant un bilan à mi-échange, 2 (22,2%) respectaient ces recommandations.

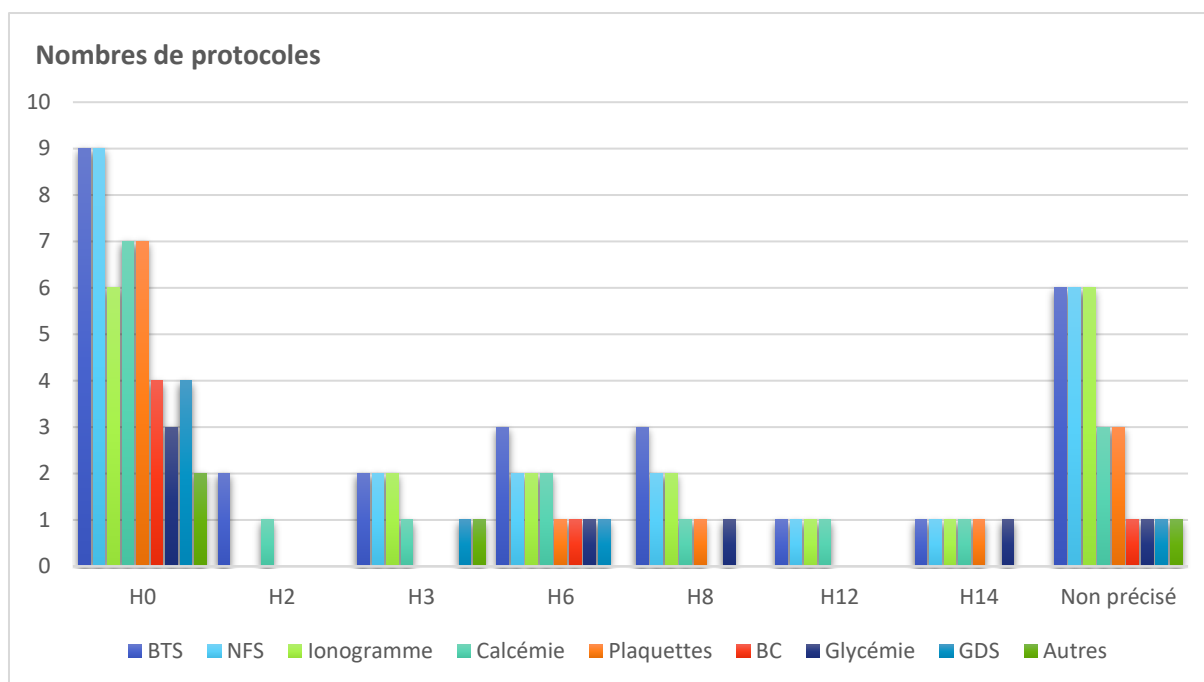


**Figure 36.** Examens réalisés au cours de l'EST dans les protocoles étudiés.

Dix-sept protocoles (85%) prévoyaient un **bilan post-EST**. Parmi eux 9 protocoles (52,9%) prévoyaient un bilan à H0 de l'échange et 7 (41,2%) en prévoyaient un à H6-H8 de la fin de l'échange. Les examens à réaliser et leurs délais de réalisation variaient et sont illustrés en **Figure 37**.

L'HAS (56) recommande le même bilan qu'à mi-échange mais associé à un dosage de la BTS à la fin de la procédure, ainsi qu'à H6-H8 de la fin de l'échange compte tenu du rebond post-échange.

Un seul protocole (5,9%) sur ces 17 protocoles respectait à la fois les délais et les examens recommandés.



**Figure 37.** Examens réalisés lors du bilan post-EST dans les protocoles étudiés.

5 protocoles (25%) mettaient en place un **suivi** du patient à distance. 2 protocoles (10%) prévoyaient une consultation de suivi, 3 (15%) un suivi biologique, 2 (10%) un examen de l'audition et 1 (5%) une échographie hépatique. Les autres protocoles (75%) ne précisaient pas de suivi particulier.

## **IV- DISCUSSION**

Notre étude dans les maternités de niveau III en France montre que la majorité des exsanguino-transfusions sont réalisées dans des grands centres hospitaliers et dans des réanimations néonatales. Les EST restaient rares, car la plupart des centres réalisaient moins d'une EST par an. Les pathologies sous-jacentes responsables des EST étaient principalement les allo-immunisations Rhésus et les IFME ABO. Les modalités d'indication de l'exsanguino-transfusion reposaient majoritairement sur le dosage de la BTS rapporté sur les courbes d'indication thérapeutique, mais les indications formelles à sa réalisation n'étaient pas toujours bien identifiées. Sa mise en route était majoritairement retardée par la mise à disposition des PSL par l'EFS et la procédure était longue car elle durait en moyenne entre 2 et 4 heures. L'exsanguino-transfusion était le plus souvent réalisée par le médecin sénior, par des échanges manuels, en utilisant un cathéter veineux ombilical et du sang total.

L'étude des protocoles utilisés pour guider cette procédure montre qu'ils étaient très variables entre eux sur de nombreux éléments essentiels à la réalisation d'une EST et qu'ils ne respectaient pas toujours les recommandations françaises de l'HAS (56) ou de la SFN (54).

Tous les centres concernés et contactés n'ont néanmoins pas répondu au questionnaire. Nous avons effectué plusieurs relances téléphoniques ou mails. Certains centres ont pu être plus relancés que d'autres, mais nous n'avons pas fait de suivi des relances. Ce biais de sélection est réduit par le fait que les centres les plus motivés à répondre au questionnaire sont probablement ceux les plus confrontés aux EST et donc ceux les plus intéressés par l'étude. Également, les grands centres susceptibles de réaliser le plus d'EST ont probablement été les plus relancés. Nous avons ainsi réduit le nombre de non-répondeurs à 17 centres. Sur ces centres, la proportion de RN et de RP est comparable à celle des centres répondeurs, avec 13 centres (76,5%) possédant une RN et 4 centres (23,5%) possédant une RP. Néanmoins, parmi les non répondeurs il y a deux grands centres parisiens susceptibles de réaliser un grand nombre d'EST. Mais nous avons eu la participation du CHU de Trousseau, qui centralisait jusqu'en 2013 les EST sur la région parisienne avec le CNRHP, ainsi que le CHU de Lyon HFME. Ils réalisent chacun plus de 2 EST par an en moyenne. A eux deux, ils réalisent 60 EST sur les 229 réalisées soit 26,2% des EST sur cette période. Nous avons également eu la

participation de la majorité des grands centres de Province. Les centres répondants sont donc représentatifs de la pratique des EST en France.

Lors de l'analyse des données, nous n'avons pas été confrontées à des réponses ininterprétables, suggérant donc que les questions étaient bien formulées. Néanmoins certaines réponses n'étaient pas cohérentes avec l'objectif du questionnaire. Certains centres ont effectivement donné des informations relatives à des EST pédiatriques et non néonatales. Il s'agit toujours de centres avec une réanimation polyvalente. Cet objectif était pourtant précisé dans le titre du questionnaire et dans le courrier joint au questionnaire expliquant son objectif.

Notre questionnaire est relativement long avec 20 questions, dont certaines demandent beaucoup d'informations. Pour réduire le risque de biais de déclaration et d'information lié à une possible lassitude du questionnaire, notamment vers la fin, nous avons limité le nombre de questions ouvertes et privilégié les QCM au moment de sa conception. Les questions ouvertes et les questions nécessitant un recueil de données important ont été placées en début de questionnaire.

Les questions ouvertes ont ainsi obtenu des taux de réponse tous au-dessus de 83%, à une exception près avec un taux à 61,2% (question 2.1 sur les indications formelles aux EST). Ce faible taux pourrait s'expliquer par le fait que cette question ouverte faisait appel aux connaissances personnelles de la personne répondant au questionnaire. Par souhait de ne pas se tromper ou par manque de connaissances, certains répondants ont pu ne pas vouloir répondre à la question. Ce biais est accentué par le caractère non anonyme du questionnaire. Pour réduire ce biais d'information, nous avons posé qu'une seule question ouverte relevant des connaissances et de la subjectivité de la personne répondant au questionnaire. Les 10 premières questions obtiennent ainsi une médiane de réponses de 87,7% avec une moyenne à 86,2%.

En privilégiant les QCM en deuxième partie de questionnaire, les 10 dernières questions obtiennent une médiane de réponse de 85,7% et une moyenne de 85,1%. Même si un centre évoque le problème de lassitude en commentaire libre, nos résultats suggèrent que les répondants l'ont correctement terminé, même si le risque de biais vers la fin est plus important qu'au début.



Au total, le taux de réponse varie entre 61,2% à 95,9% avec une moyenne de 85,6% et une médiane à 87,7%.

Les résultats de notre étude sont concordants avec une autre étude du CNRHP qui s'est intéressée récemment aux exsanguino-transfusions réalisées entre 2012 et 2016 à l'Hôpital Trousseau, à travers une étude rétrospective monocentrique (117). Les résultats de leur étude concernant les étiologies menant aux EST montre aussi que les incompatibilités Rhésus puis ABO sont en première ligne. Viennent ensuite les hémolyses par G6PD. Ils ont retrouvé dans cette étude une diminution de 60% à 22% des IFME Rhésus dans leur centre entre 2012 et 2016. Ce phénomène n'est pas retrouvé dans notre étude. Néanmoins on note un « effet centre » avec une légère baisse en 2015 du nombre d'EST réalisée pour IFME Rhésus dû à l'absence d'EST à Trousseau pour cette étiologie. Cette diminution des EST pour IFME Rhésus à Trousseau peut également s'expliquer par le fait que l'équipe de médecine foetale de Trousseau bénéficie de l'expertise du CNRHP et regroupe ainsi une population d'IFME sévères, surveillées et traitées dès l'anténatal avec des protocoles très stricts d'escalade thérapeutique pour surseoir aux exsanguino-transfusions post-natales. Cette différence de résultat s'explique aussi par le caractère multicentrique de notre étude.

Nos résultats sont également concordants avec cette étude du CNRHP en ce qui concerne le taux de pathologies responsables d'EST restées inconnues (117). Leur étude en compte 5%, nous en comptons 4,9%. Le fait que seulement 65% des protocoles indiquent de réaliser un bilan étiologique avant l'EST peut en partie expliquer ce résultat. Surtout que ces bilans étiologiques sont très majoritairement incomplets au regard des recommandations de l'HAS (56). De ce fait, et selon les connaissances de la personne responsable, des examens étiologiques peuvent être oubliés et des diagnostics manqués. Effectivement, certaines pathologies transitoires du globule rouge comme la pyknocytose ne seront pas retrouvées, même quelques mois après l'échange. D'autres pathologies (déficit en G6PD ou en Pyruvate Kinase) ne redeviennent identifiables que plusieurs mois à la suite de l'échange. Si aucun suivi n'est organisé, comme le laisse penser la majorité des protocoles étudiés, il pourrait y avoir un retard voire une absence de diagnostic. Également, la possibilité pour tous les centres Français de réaliser une érythrocytométrie ou d'avoir un hématologue expérimenté pour interpréter le frottis sanguin peut également expliquer que des pathologies corpusculaires

aient pu rester inconnues. En dehors de Trousseau, les centres ayant des étiologies restées inconnues ne précisent pas ces examens dans leur bilan étiologique. Et de manière générale, on remarque que seulement 4 protocoles font référence à l'ektacytométrie et seulement 2 au frottis sanguin, alors que ce dernier est recommandé par l'HAS (56). Des anomalies des globules rouges ont sûrement été manquées. Pour autant, Trousseau dispose de l'ektacytométrie et réalise systématiquement cet examen, et leur étude retrouve le même taux d'étiologies inconnues que la nôtre. Certaines pathologies sous-jacentes responsables d'EST restent donc non identifiées. L'exsanguino-transfusion peut donc être nécessaire chez des patients considérés comme sains au vu des résultats des explorations étiologiques, même bien menées.

Concernant les critères pour poser l'indication à réaliser une EST, les réponders utilisent majoritairement le dosage de la BTS et sa cinétique malgré les traitements entrepris, rapporté sur les courbes d'indication thérapeutique. Les courbes les plus utilisées sont celles de l'AAP (5) pour les nouveau-nés  $\geq 35$ SA (*Annexe 2*) et celles du CNRHP (39) et de la SFN (54) qui en sont une adaptation (*Annexe 3*), puis les courbes NICE (55) (*Annexe 5*). La majorité des centres suivent donc les recommandations de l'HAS (56). Néanmoins, il y a encore quelques protocoles qui utilisent des courbes obsolètes comme celles de Diamond (*Annexe 14*) ou des courbes non référencées. De plus, un seul centre identifie les signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique comme critère d'indication à l'EST à cette question (2.1). Il faut demander les indications « formelles » à l'EST pour voir augmenter la recherche de signes neurologiques d'EHA jusqu'à un faible 29,6% de réponses. Et certains centres indiquent même ne pas avoir d'indication formelle à réaliser une EST alors que celles-ci sont précisées dans les recommandations du CNRHP (39). Il est possible que la raréfaction de l'ictère nucléaire ait fait oublier cette indication à l'EST. Pourtant, l'apparition de signes d'EHA est une indication majeure et urgente à pratiquer une EST car elle signale l'atteinte neurologique par la bilirubine. Sachant que le taux de BTS à partir duquel l'atteinte neurologique débute n'est pas fixé, ces signes neurologiques doivent être recherchés de manière systématique devant toute hyperbilirubinémie, même en dessous du seuil d'EST. L'HAS (56,41) recommande de les chercher de manière systématique en se référant au score BIND. C'est une indication urgente, car l'atteinte neurologique peut être réversible ou atténuée quand ce traitement est rapidement mis en place (25,40). Un retard de prise en charge des patients avec atteinte

neurologique est possible dans ces centres ne recherchant pas systématiquement les signes d'EHA.

Débuter rapidement une exsanguino-transfusion est donc un enjeu majeur. Et comme ce geste impose une logistique conséquente (PSL, technique, réalisation...), chaque étape, de la prise de décision à la réalisation du geste, doit être la plus rapide possible pour améliorer le pronostic neurologique du patient.

Dans notre étude le délai moyen entre l'indication et la mise en route de l'EST est de 3h à 6h. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude du CNRHP qui retrouvaient un délai entre indication et réalisation tout juste inférieur à 6 heures (5,9 heures) (117). Les causes de délai allongé de plus de 6 heures entraînant un retard à la mise en route de l'EST étaient liées au transfert des patients et à la pose de voie d'abord dans leur étude. Dans notre étude, les causes de délai allongé sont surtout liées à la mise à disposition des PSL et au transfert du patient. L'anticipation est donc indispensable au niveau local et régional sur ces points. Les centres dont les délais de mise à disposition des PSL et de mise en route des EST sont supérieurs à 6 heures sont des centres dont l'EFS n'est pas sur place. Une organisation particulière avec ces EFS devrait être mise en place pour réduire ces délais afin de ne pas retarder son initiation. Pour les autres centres, un changement de type de PSL vers l'utilisation de CGR et PFC à reconstituer sur place, de jour comme de nuit, devrait être mise en place. Ces PSL sont effectivement plus rapidement mise à disposition dans notre étude. Leur prescription pourrait réduire le délai de mise en route de l'EST. Ce sont pourtant les PSL les moins prescrits. Il faut néanmoins s'assurer pour ce type de PSL que la reconstitution soit correctement guidée par des règles précisées dans les protocoles, ce qui n'est pas toujours le cas.

Toujours dans l'optique de réduire le temps de mise en route de l'EST, certains éléments non précisés dans tous les protocoles devraient être ajoutés pour optimiser ce délai. Le type de PSL à commander devrait être détaillé, le bilan pré-EST du nouveau-né et le bilan maternel précisés et anticipés afin d'écourter le temps de prescription et de préparation des PSL par l'EFS. La préparation du patient et la liste du matériel nécessaire avec des schémas explicatifs du montage devraient être précisés de manière systématique, surtout que le plateau VYGON® n'est pas disponible dans tous les centres. Sa disponibilité devraient être étendue à plus de centres car il fournit rapidement le matériel spécifique indispensable pour l'échange, notamment le robinet 4 voies spécifique.

En plus du délai de mise en œuvre, l'exsanguino-transfusion est un acte qui nécessite du temps et mobilise des opérateurs. Ce temps de procédure est long et irréductible. L'échange doit être lent pour éliminer un maximum de BTS. La durée recommandée est de 1h30 à 2h selon l'HAS (56). Mais dans notre étude, peu de protocoles précisent la durée de l'EST à respecter. Certains protocoles indiquent une durée minimale de 60 minutes, ce qui est trop peu. Le risque est d'avoir une EST moins efficace et d'avoir recours à un deuxième échange avec tous les risques que la procédure comporte. La durée maximale autorisée dans certains protocoles peut aller jusqu'à 4 heures. La majorité des centres réalisent effectivement ce geste en 2 à 4 heures en moyenne, mais dans 2 centres la durée de l'échange dépasse 4 heures. Le problème est alors de réquisitionner plusieurs intervenants pendant plusieurs heures, problème d'ailleurs soulevé en commentaire dans notre étude. Cette durée doit donc être optimisée pour mobiliser le moins de temps possible les opérateurs tout en restant efficace. Pour cela une bonne organisation est nécessaire. En ce sens, certains des protocoles décrivent les gestes étapes, précisent les volumes à échanger, indiquent le rythme des échanges et la durée de la procédure, anticipent les traitements à administrer, les bilans à réaliser et conseillent l'aide d'une tierce personne qui note ces informations sur une feuille de surveillance pour faciliter la procédure. Mais ce n'est pas le cas de tous les protocoles et de grandes variabilités existent entre eux quand ces éléments sont précisés.

De manière générale, une grande variation existe entre les protocoles utilisés concernant de nombreux détails et éléments essentiels au bon déroulement de l'exsanguino-transfusion.

Au sujet du volume total de l'échange, quand l'HAS (56) recommande d'échanger 140ml à 160ml/kg, soit 2 masses sanguines, certains protocoles n'échangent que 80ml/kg et d'autres vont jusqu'à 240ml/kg. Le risque est soit d'être inefficace et de nécessiter un nouvel échange, soit de s'exposer à des complications sans améliorer l'efficacité de l'EST (70,97,100). En ce qui concerne les volumes prélevés ou injectés lors de l'EST, lorsque que l'HAS (56) recommande de ne pas dépasser 5ml/kg, certains protocoles prévoient jusqu'à 10ml/kg. A nouveau, le risque de complications et de mauvaise tolérance hémodynamique augmente.

Les traitements administrés avant ou pendant l'échange varient également en fonction du protocole utilisé. Peu de protocoles utilisent de l'albumine. Certes, son efficacité est encore controversée. Les bénéfices qu'elle apporterait et le peu de complications qu'elle comporte

justifie néanmoins son utilisation dans les situations menaçantes comme un taux de BTS proche ou atteignant la zone d'EST, un ictère sévère précoce sur IFME ou en présence de conditions à risque de neurotoxicité aggravée (39). Or la majorité n'y font pas référence, ou ne donne pas les bonnes conditions d'utilisation de ce traitement, ou ne précise pas la bonne posologie.

De même, encore moins de protocoles utilisent des IgIV. La revue Cochrane de 2002 (87) ne recommande pas leur utilisation systématique mais admet que leur administration est sûre et qu'elles peuvent être utilisées dans certaines circonstances. Leur efficacité a effectivement été démontrée par de nombreuses études dans les ictères sévères sur IFME dans la réduction du recours aux exsanguino-transfusions et la durée de la photothérapie (78,79,81–83). L'AAP (5), la SFN (54) et les recommandations NICE (55) les conseillent quand la photothérapie est mise en échec en contexte d'IFME. Seulement un protocole suit ces recommandations dans notre étude, l'autre protocole les utilisant ne les indique pas correctement et n'utilise pas la bonne posologie.

A contrario, le gluconate de calcium est souvent utilisé. Dans une étude mesurant la calcémie durant une EST, Nelson *et al.* (118) montrent qu'il existe une baisse significative du taux de calcium durant la procédure. Mais cette baisse est bien tolérée cliniquement et l'administration de calcium tous les 100ml de sang échangé comme précisé dans nos protocoles ne prévient pas cette hypocalcémie. La revue Cochrane réalisée en 2017 (119) et les recommandations NICE (55) ne préconisent pas l'utilisation prophylactique de calcium comme le suggèrent nos protocoles. L'HAS (56) et la SFN (54) n'y font pas référence.

Quelques protocoles transfusent des CGR en sus de l'EST avec des techniques et des quantités variables. Pourtant l'exsanguino-transfusion échange de principe la masse sanguine du patient avec du sang total ayant une hématoците qui correspondra à l'hématoците du patient post-échange. Elle permet donc de corriger une anémie présente avant l'échange et aucune transfusion supplémentaire n'est nécessaire.

Une grande variabilité existe également en ce qui concerne la surveillance de survenue de complications. Le patient est monitoré de manière clinique pendant l'échange et un bilan en fin d'EST est prévu dans la majorité des protocoles. Mais moins de la moitié des protocoles prévoient un bilan de surveillance en milieu d'EST alors qu'il est recommandé par l'HAS (56). Tous les protocoles n'indiquent pas ces bilans, et quand ils le sont ces bilans sont

majoritairement incomplets au regard des recommandations (39,54,56). Des complications pourraient être manquées. Plus à distance, la survenue de complications tardives ou en lien avec les étiologies sont à surveiller. Les patients ayant eu besoin d'une EST sont effectivement à risque de développer une EHC ou des atteintes auditives. Or dans nos protocoles, le suivi à distance est rarement mentionné. Ce suivi, notamment sur le plan neurologique et auditif, est pourtant indispensable pour pouvoir au mieux adapter leur prise en charge ultérieure. Également, ce suivi permettrait de compléter ou d'approfondir le bilan étiologique si aucune cause n'a été retrouvée ou si le bilan initial était incomplet. Il permettrait ainsi de ne pas méconnaître une pathologie chronique sous-jacente qui pourrait nécessiter une surveillance et une prise en charge spécifique.

La surveillance du patient à la recherche de complications liées au geste n'est pas la seule problématique. L'efficacité du traitement est également à vérifier. Il existe effectivement un rebond de BTS à distance de l'EST par mobilisation de la bilirubine intracellulaire vers le secteur vasculaire quelques heures après la fin de l'échange. La vérification de l'efficacité du traitement est nécessaire à H6-H8 de la fin du traitement pour vérifier qu'il a été suffisamment efficace et que le rebond de BTS ne nécessite pas une nouvelle EST. Même si un bilan post-EST est prévu dans la majorité des protocoles, son délai de réalisation par rapport à l'EST n'est parfois pas indiqué, ou fait trop tôt. Le risque est effectivement de rater le rebond post-échange et penser que l'échange a été efficace alors qu'il peut être à nouveau nécessaire. De plus, ce bilan est souvent incomplet au regard des recommandations de l'HAS (56).

Notre étude révèle donc que les protocoles utilisés sont très variables, tant dans la quantité des informations qu'ils contiennent que dans la qualité de celles-ci, notamment en termes de respect ou non des recommandations. Cette grande variabilité peut s'expliquer par le fait que les 4 sources majeures de recommandations que sont l'AAP (5), le CNRHP (39) et la SFN (54), l'HAS (56) et les recommandations NICE (55) ne donnent pas exactement les mêmes recommandations. De plus, 90% des protocoles ont été rédigés avant les recommandations de l'HAS (56) publiées en 2014 et avant les recommandations de la SFN (54) de 2016. Ils ne sont donc pas tous à jour. Et même si la majorité ont été rédigés après les recommandations de l'AAP (5), tous les protocoles ne les appliquent pas. Par conséquent, des éléments essentiels pour assurer l'efficacité et la sûreté de ce geste ne suivent pas les recommandations

et sont parfois même absents. Malheureusement, beaucoup de ces éléments essentiels peuvent entraîner des complications s'ils ne sont pas mentionnés ou mal précisés, comme nous l'avons décrit plus haut. De plus, l'arrêt de l'alimentation entérale lors de l'échange est rarement indiqué. Or, selon l'HAS (56), le principe de précaution s'applique devant un risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante en lien avec la transfusion, et l'alimentation entérale doit être arrêtée avant et jusqu'à quelques heures après le geste. La voie préférentielle doit être la voie ombilicale veineuse et la voie artérielle ombilicale doit être évitée car elle comporte plus de risques de complications à type d'omphalite et de thromboses (96,106). Cette voie est pourtant parfois utilisée. Les PSL commandés doivent être d'une fraîcheur inférieure à 5 jours sinon il y a des risques d'hyperkaliémie et d'hyperbilirubinémie, or certains centres autorisent des délais de conservation jusqu'à 10 jours. Les lacunes ou les imprécisions de certains protocoles pourraient potentiellement entraîner des complications parfois sévères chez les patients bénéficiant d'une exsanguino-transfusion, surtout que leur surveillance n'est pas toujours adaptée.

Pourtant réaliser une EST fait partie des obligations des services de réanimation néonatale en France, et comme sa réalisation fait l'objet d'un protocole, celui-ci doit être présent et à jour dans toute unité de réanimation néonatale (5,41,54). Or, un centre dans notre étude n'a pas de protocole. Le manque de volonté de créer et mettre à jour un protocole peut être expliqué par la diminution de l'intérêt des services concernant les EST devant la raréfaction de cette procédure. Les commentaires du questionnaire font d'ailleurs plusieurs fois mention de son caractère exceptionnel, et effectivement dans notre étude les EST sont des procédures peu fréquentes. De plus, notre étude ne prend en compte que les centres avec maternité de niveau III. La fréquence des EST est donc plus faible au niveau national. Si l'on considère les données de l'INSEE sur le nombre de naissances en France sur la période 2012-2017, la fréquence des EST chute à 4,8 EST pour 100 000 naissances (120).

Mais la fréquence et l'incidence des EST sont difficiles à évaluer car il n'existe pas de recueil national officiel. Quand on regarde le codage DIM de cet acte il existe des discordances entre les résultats de notre étude et les résultats du DIM. Sur la même période étudiée, le DIM retrouve 361 actes codés comme EST alors que nous n'avons retrouvé que 229 EST. Cette différence peut s'expliquer par d'éventuelles EST réalisées par les centres n'ayant pas répondu à la question correspondante, ou par les données manquantes des 7 centres n'ayant pas

répondu au questionnaire. Mais le nombre d'EST réalisées selon le DIM peut également être surestimé avec des maternités de niveau I ou II qui ont déclaré avoir pratiqué cet acte. Également, il y a sûrement confusion de ce geste avec d'autres, à l'image de plusieurs centres dans notre étude ayant déclaré des EST réalisées pour des polyglobulies alors qu'il s'agit très probablement de saignée-échange dans ce contexte. Une erreur de codage peut également survenir devant plusieurs codes DIM correspondants au mot clé « exsanguino-transfusion ». La réalisation d'un recueil national officiel plus précis pourrait être utile pour mieux définir leur incidence et leur fréquence, afin de mieux évaluer le recours à cette procédure au niveau national.

Cette raréfaction des EST fait suite à des avancées majeures dans la prise en charge pré-natale et post-natale des pathologies responsables d'hyperbilirubinémie sévère. Ces avancées ont contribué au déclin des encéphalopathies hyperbilirubinémiques et ont par conséquent fait chuter le recours à l'exsanguino-transfusion dans les pays développés. En pré-natal, la prévention des IFME par les immunoglobulines anti-D, l'amélioration des images échographiques pour la surveillance des anémies fœtales et les transfusions in-utéro ont participé à ce déclin. En post-natal, les avancées thérapeutiques comme l'avènement de la photothérapie notamment intensive, le traitement par Immunoglobulines, ainsi que les recommandations de l'AAP (5) en 2004 y ont fortement contribué également (34,44,67,102,104,121–123). Les commentaires des centres évoquent ces différents progrès dans la prise en charge de ces pathologies comme facteurs de réduction du nombre d'EST réalisées en France.

Néanmoins, il existe une inquiétude mondiale sur la résurgence des encéphalopathies hyperbilirubinémiques (3,4,8,32,34,45). Ebbesen (3), dans une étude rétrospective au Danemark, ne retrouvait aucun cas d'EHC sur une période de 20 ans précédant l'année 1994, puis note une augmentation significative de 6 cas entre 1994 et 1998. Le même constat a été fait par Johnson *et al.* (25) avec l'étude du Pilot USA Kernicterus Registry aux Etats-Unis. Plusieurs facteurs sont suspectés d'avoir contribué à cette résurgence. La diminution de la vigilance concernant les signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique et la toxicité de la bilirubine au niveau cérébral sont incriminés (3). Constat que nous faisons également dans notre étude quand moins de 30% des cliniciens évoquent les signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique comme indication à l'EST. D'autres facteurs sont évoqués comme la



sortie de plus en plus précoce des maternités, l'augmentation de l'allaitement maternel, et donc de ces complications quand il est inefficace, ainsi que des critères moins stricts d'indication aux EST dans les recommandations de l'AAP 1994 (3,4,8,32,34,45). Watchko (22) illustre cette relation entre ces facteurs potentiels et la résurgence des encéphalopathies hyperbilirubinémiques aux Etats-Unis sur un graphique visible en *Annexe 16*. En France, la sortie précoce des maternités est un mode de prise en charge de plus en plus fréquent dans les maternités et pourrait donc favoriser la résurgence de cette pathologie, surtout si la vigilance concernant l'ictère néonatal et les signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique diminue. Le besoin de recourir à l'EST pourrait ainsi augmenter en France. D'ailleurs, l'incidence des EST augmente de 13,5% entre l'année 2012 et l'année 2017 dans notre étude.

Cette possible augmentation du recours à l'EST vient soulever une inquiétude quant à la capacité des médecins à réaliser cette procédure devant la raréfaction de sa pratique (70). Effectivement, alors que dans les années 1960 la moyenne d'EST réalisées était de 32 par semaine et que l'on pratiquait 200 EST par an en moyenne dans les réanimations en 1970, aujourd'hui on en réalise seulement 1 à 2 par an dans les réanimations (104,114). Cette constatation est en accord avec les résultats de notre étude qui retrouve que la majorité des centres répondeurs réalisent entre 0 et 2 EST par an en moyenne. Inévitablement l'expérience des médecins en matière d'EST diminue. Pourtant, il est nécessaire de conserver notre expertise pour ce traitement afin d'en maintenir la sûreté (91,124). Or, peu de médecins et peu d'internes verront ou pratiqueront une EST pendant leur carrière ou leur formation. Effectivement, dans notre étude les internes sont les 2<sup>ème</sup> opérateurs sollicités car se sont majoritairement les médecins séniors qui réalisent cet acte et ceci probablement pour des raisons de sécurité. L'AAP (5) recommande effectivement que ce geste soit réalisé par une personne expérimentée. Mais par conséquent, peu d'internes réaliseront une EST au cours de leur formation. Ce problème est également vrai pour les médecins séniors et soulevé par un centre qui note en commentaire : « peu de membres de l'équipe ont déjà fait [ce geste] ce qui veut dire que systématiquement c'est un « ancien » qui la guide ». La réalisation et l'enseignement de cette technique repose donc sur des médecins expérimentés. Mais désormais, même les médecins ayant exercé lorsque les EST étaient un acte du quotidien se font rares, et par conséquent peu d'internes ou de médecins séniors se verront même enseigner cette technique (46). Et même si la technique est facile à enseigner, les détails de la

procédure sont nombreux et laissent facilement place aux erreurs humaines pouvant mener à des complications parfois sévères (104,124).

Certes le lien de cause à effet entre inexpérience et majoration des complications liées à l'EST n'est pas établi. Mais le doute persiste devant une augmentation de la morbi-mortalité liée à la procédure (67). L'étude de Keenan *et al.* (68), réalisée lorsque la procédure était courante, retrouve un taux de complications des EST qui semble atteindre son nadir dans les années 1970. Cette étude retrouvait un taux de complications de 5,2% et un taux de mortalité de 0,5%. L'étude de Jackson (6) et plus récemment celle de Patra *et al.* (96) montrent une augmentation des complications et un taux de mortalité désormais autour de 2%. Et même si l'apparition des techniques de monitoring continu ont amélioré la surveillance des patients pendant la procédure, peu d'évolutions technologiques ou peu de techniques de simulation sont apparues depuis pour essayer d'en améliorer la sûreté (70,104,124). Et dans tous les cas, l'expérience de l'opérateur reste indispensable car elle ne peut être remplacée par une quelconque technologie.

A l'inexpérience des opérateurs et au risque de complications qu'elle pourrait entraîner, vient s'ajouter une appréhension à poser l'indication à réaliser une EST. Dans notre étude, la discussion de l'indication représente 33% des causes de retard à sa mise en route de ce traitement. 58% des centres ayant mis en cause ce facteur sont des réanimations polyvalentes, ayant des médecins probablement moins expérimentés dans la réalisation de ce geste que les médecins de réanimations néonatales. Cette indécision peut entraîner un retard dans la mise en œuvre des EST et dans la prise en charge efficace des patients (102,125). L'inexpérience constitue donc un potentiel risque de complications lié au geste en lui-même mais aussi lié au retard à l'initiation du traitement.

Concernant la sûreté des soins, l'AAP (5) recommande justement qu'elle ne soit plus basée sur la responsabilité d'une seule personne, mais que le concept de sûreté soit basé sur un système qui minimise le recours à la mémoire et favorise le recours à des protocoles standardisés. Mais si les protocoles ne compensent pas l'inexpérience des opérateurs en n'indiquant pas les éléments qui participent à la sûreté et à l'efficacité de l'EST, alors la diminution de sa pratique pourrait logiquement mener à une augmentation des complications liées à la procédure (6,68,96,115,116). Or nos protocoles sont très variables, que ce soit dans l'exactitude de leurs indications et leur respect des recommandations, dans leur complétude

ou encore dans leur praticité. Il serait intéressant de réaliser et diffuser un protocole afin d'uniformiser les pratiques dans les centres prenant en charge des nouveau-nés et susceptibles de recourir à une EST. Son objectif serait de guider son indication et d'optimiser chaque étape nécessaire à sa mise en œuvre. Il préciserait les éléments nécessaires à sa bonne pratique. Il indiquerait la prise en charge diagnostic du patient, sa surveillance et son suivi. Ce protocole permettrait ainsi d'accompagner son opérateur afin d'améliorer l'efficacité et la sûreté de ce traitement.

En conclusion, notre étude est la seule étude multicentrique s'intéressant à la pratique des exsanguino-transfusions en France. Grâce à la forte participation des unités de réanimations néonatales et polyvalentes, nous avons réussi à faire un état des lieux de cette pratique et avons pu étudier la majorité des protocoles la guidant. L'exsanguino-transfusion est rare mais reste inévitable dans certains cas. Sa réalisation nécessite une anticipation et une organisation à chaque étape de sa mise en œuvre afin de réduire son délai de mise en route et sa durée. Ses indications doivent être clairement identifiées par tous les pédiatres travaillant dans des unités prenant en charge des nouveau-nés afin de ne pas retarder son initiation. Un protocole détaillé doit être disponible dans les unités réalisant des EST pour garantir sa bonne pratique devant la diminution du nombre d'opérateurs expérimentés. Face à la grande variabilité des protocoles utilisés, notre étude soulève l'intérêt de réaliser et diffuser un protocole uniforme national afin d'améliorer l'efficacité et la sûreté de ce geste.

# V- ANNEXES

## Annexe 1 : nomogramme de Bhutani (54).

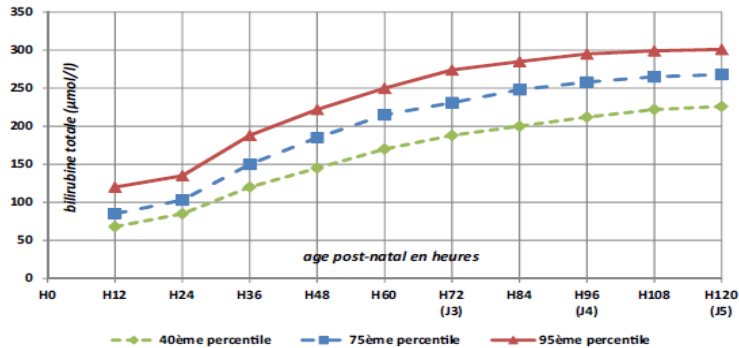
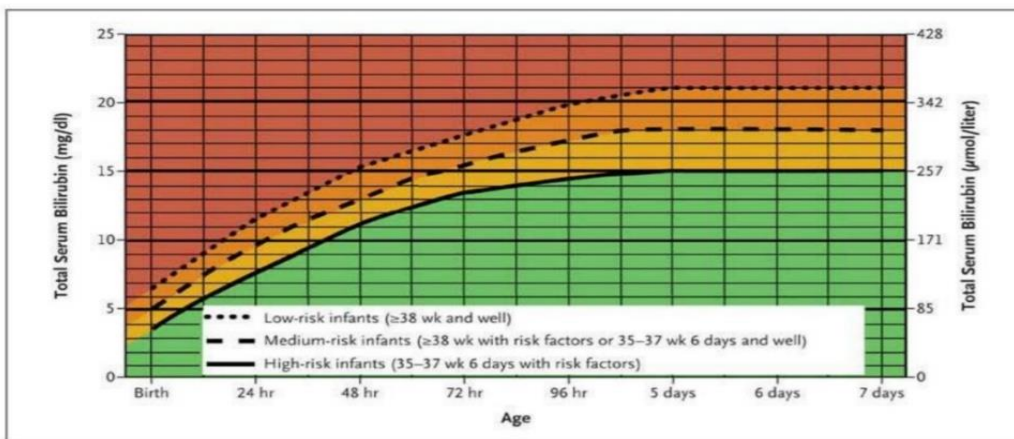


Figure 1. Nomogramme de référence de la bilirubinémie du nouveau-né à terme, adapté de Bhutani VK, et al. Pediatrics 1999;103:6-14. Représentation du classement en percentile et selon l'âge postnatal exprimé en heure des bilirubinémies recueillies dans une population de nouveau-nés à terme (35 semaines d'aménorrhée et plus) sans pathologies infectieuse ni hémolytique. Valeurs de références pour interpréter le taux de bilirubinémie mesurée par méthode transcutanée ou dosage sanguin. H : heure ; J : jour.

## Annexe 2 : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST pour les NN ≥35SA issues de l'American Academy of Pediatrics (5,39).



## Annexe 3 : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST chez le NN≥35SA du CNRHP et de la SFN adaptées des recommandations de l'AAP (39,54).

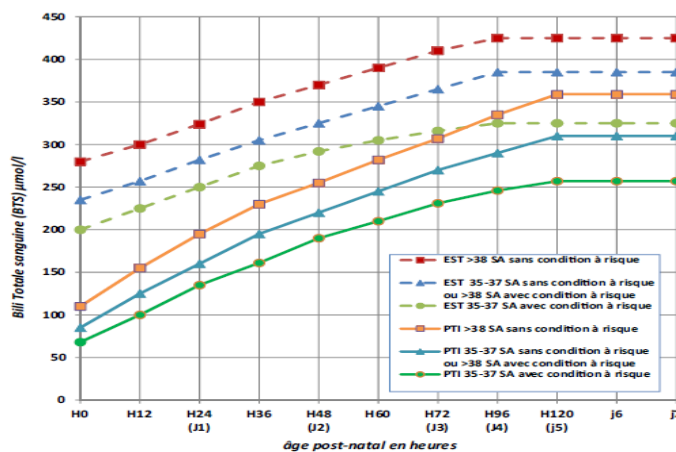


Figure 4. Indications de photothérapie intensive (PTI) et d'exsanguino-transfusion (EST) pour le nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhée (SA) et plus

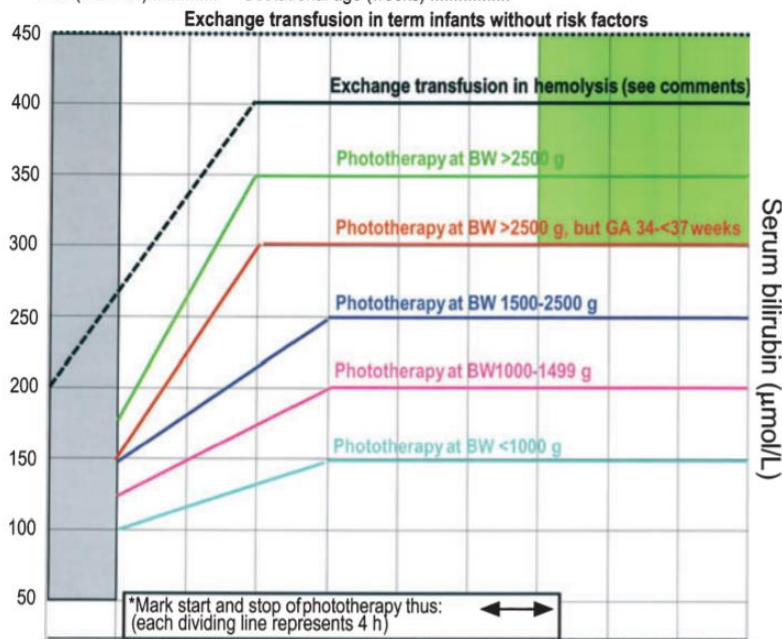
**Annexe 4 : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST issues des recommandations Norvégiennes (58).**

**Norwegian guidelines for management of neonatal jaundice<sup>†</sup>**

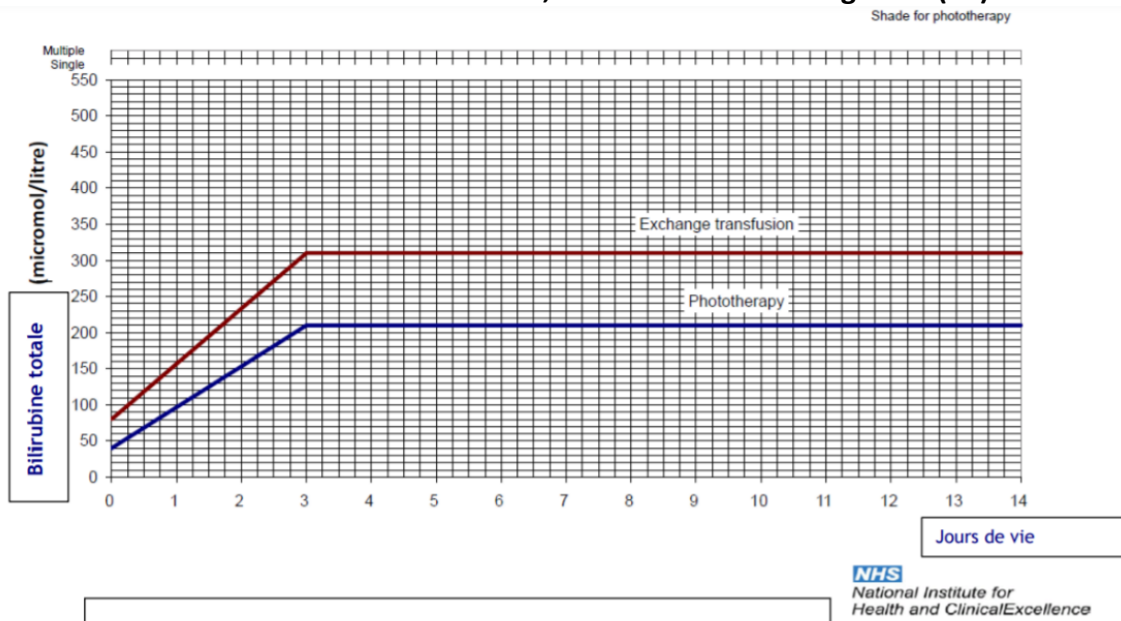
Date and time (h/min) of birth...../.....-..... h.....min.....

Birthweight..... g Maternal blood group..... Infant's blood group.....

DAT (Coombs)..... Gestational age (weeks) .....



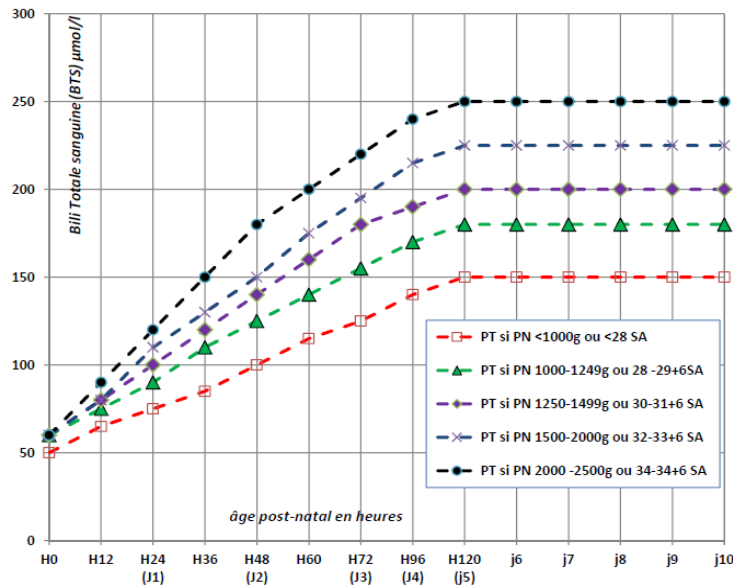
**Annexe 5 : exemple de courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST du National Institute for Care and Excellence, recommandations anglaises (55).**



## Annexe 6 : courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST proposées par le CNRHP depuis 2019 pour les prématurés <35SA (39).

### Courbes d'indication de photothérapie prématurés (<35 SA et/ou PN <2500g) proposition CNRHP clinique – Mars 2019

(d'après Bratlid D., Nakstad B., Hansen TWR in Acta paediatrica, 2011 + National Institute of Child Health and Clinical Excellence; 2011 + Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et coll. Pediatrics. 2009 Jun;123(6) + Van Imhoff DE, early human development, 2011; 87 (521-525)



**Conditions à risque majoré de neuro-toxicité de la bilirubine motivant la prescription d'albumine (1g/kg sur 4h);** du fait d'une « hypoalbuminémie qualitative » toujours présente chez ces Nnés

- Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD....);
- signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...);
- acidose et hypoxie;
- instabilité thermique; infection avérée

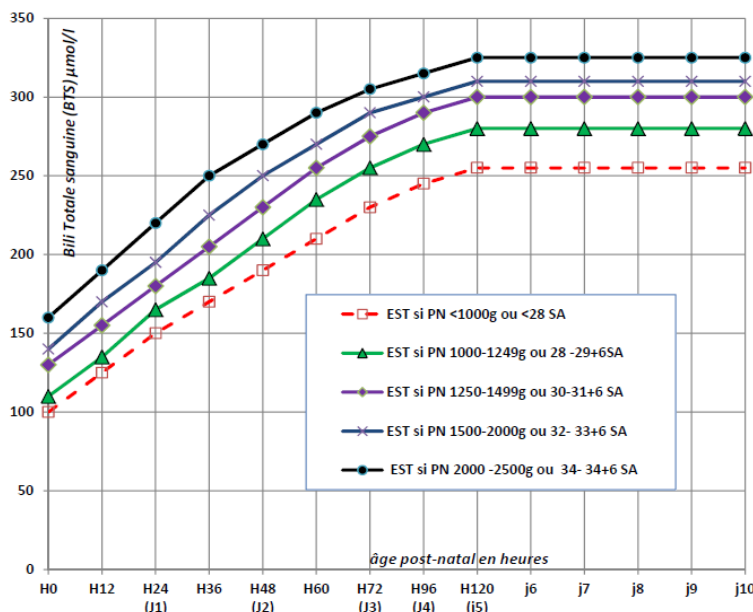
Les indications de photothérapie sont exprimées selon l'âge gestationnel et/ou le poids de naissance; ce dernier paramètre deviendra prioritaire dans le choix pour les hypotrophes. Les dispositifs de PT à privilégier en cas de prématurité sont ceux à LED (énergie dispensée efficace 30-35µwatt/cm2/nm en réduisant les effets indésirables: dysrégulation thermique et hydro-électrolytique).

- En première intention **uniface** (en veillant à exposer le maximum de surface cutanée); mais en cas de **progression** de l'hyperB sous PT LED, il faudra recourir à du **bi-face** ou à **ajouter des surfaces réfléchissantes**).
- Il est déconseillé de recourir à des intensités lumineuses >45µwatt/cm2/nm chez les prématurés de 33SA ou moins et/ou de moins de 2000g.

Dr Anne Cortey – Dr Nadia Firah - CNRHP clinique - mars 2019

### Courbes d'indication d'exchange transfusion prématurés (<35 SA et/ou PN <2500g) proposition CNRHP clinique – Mars 2019

(d'après Bratlid D., Nakstad B., Hansen TWR in Acta paediatrica, 2011 + National Institute of Child Health and Clinical Excellence; 2011 + Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, et coll. Pediatrics. 2009 Jun;123(6) + Van Imhoff DE, early human development, 2011; 87 (521-525)



La prescription d'albumine (1g/kg sur 4h) est systématique si le dosage de bilirubine totale est dans les indications d'EST; du fait d'une « hypoalbuminémie qualitative » toujours présente chez ces Nnés

Les indications de photothérapie sont exprimées selon l'âge gestationnel et/ou le poids de naissance; ce dernier paramètre deviendra prioritaire dans le choix pour les hypotrophes.

**Les conditions à risque majoré de neuro-toxicité de la bilirubine :**

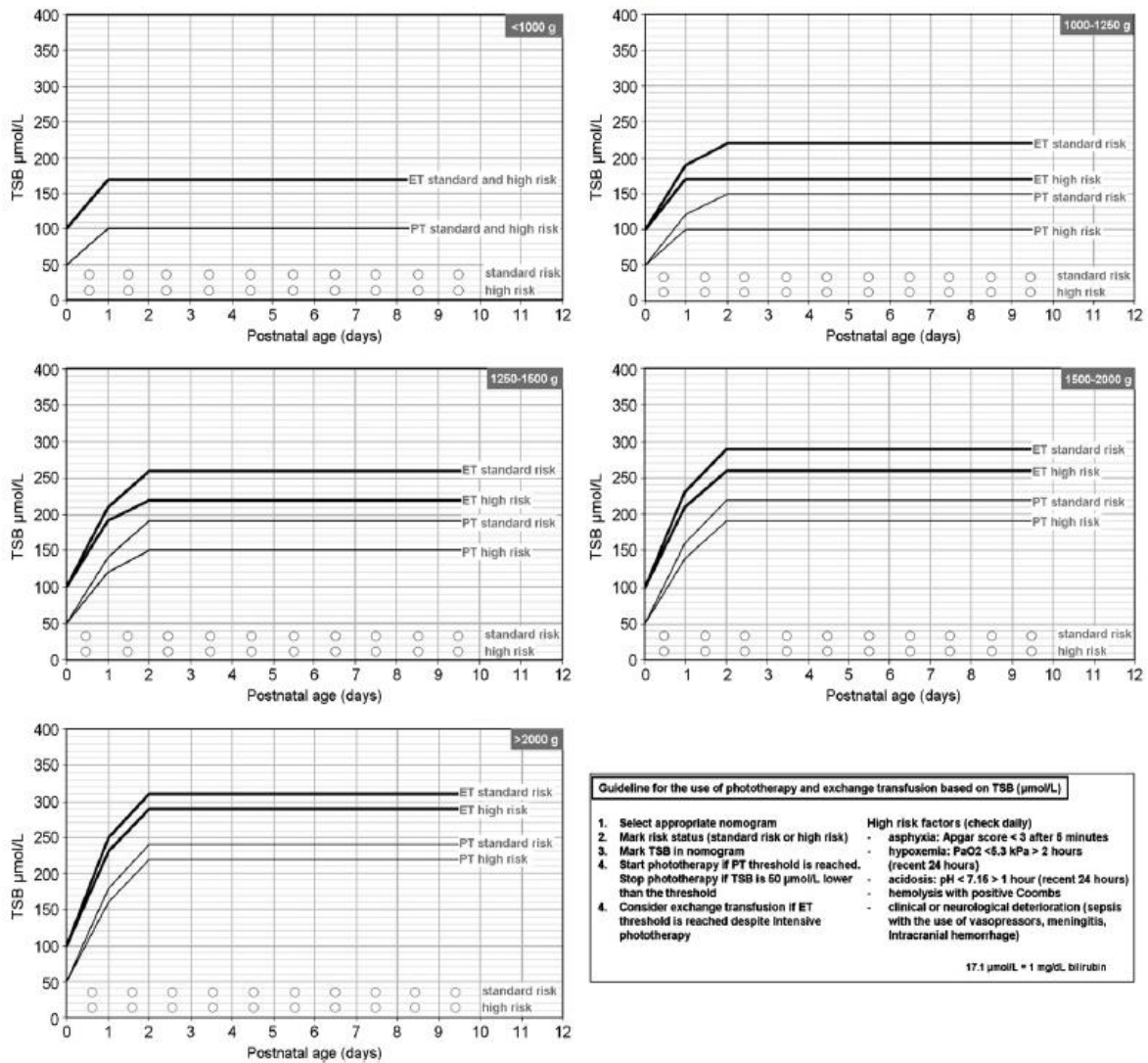
- Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD....);
- signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...);
- acidose et hypoxie;
- instabilité thermique et/ou infection avérée

**Doivent faire envisager l'exchange transfusion plus précocement** (courbes d'indication au terme inférieur)

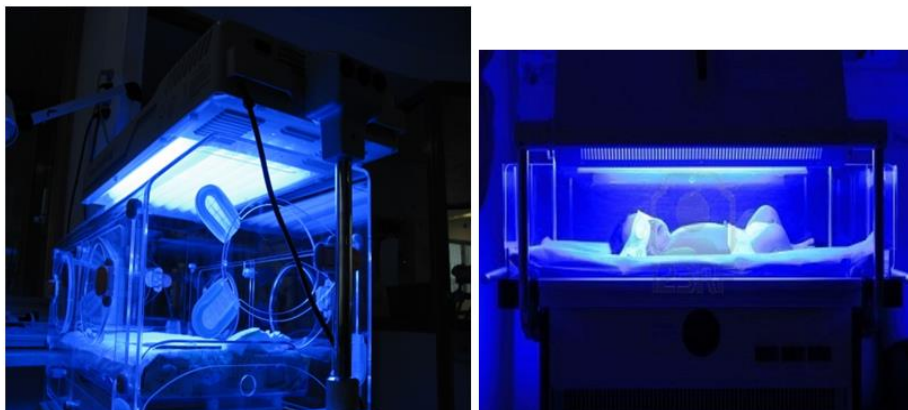
Dr Anne Cortey – Dr Nadia Firah - CNRHP clinique - mars 2019

7

**Annexe 7: courbes de seuil d'indication à la photothérapie et à l'EST de Van Imhoff, recommandations des Pays-Bas (27).**

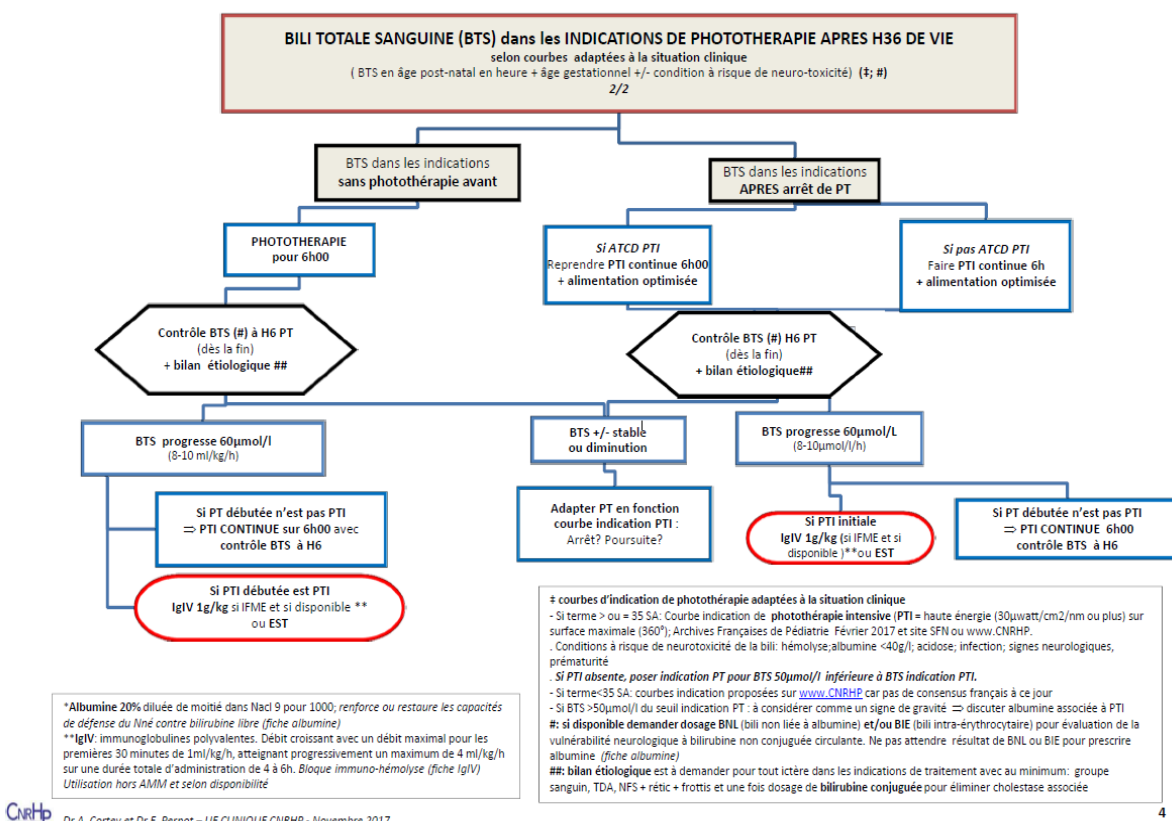
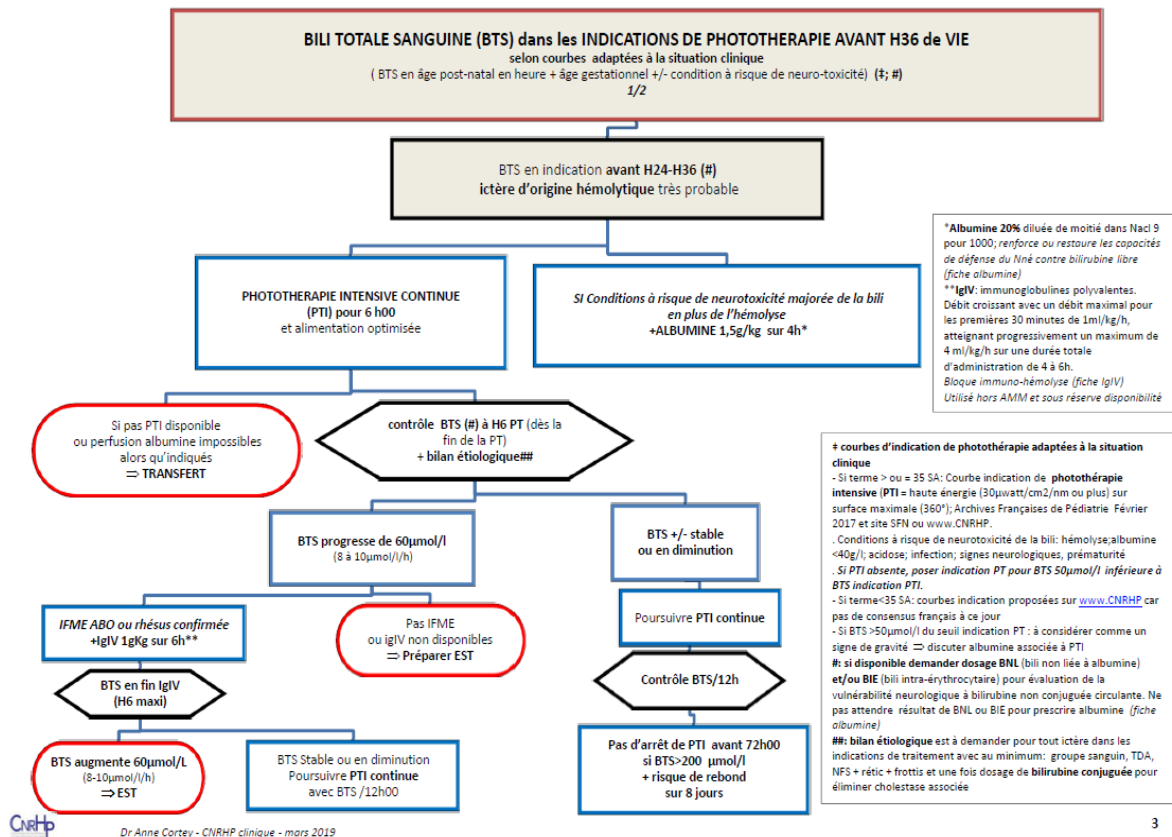


**Annexe 8 :** différents dispositifs de photothérapie (de haut en bas : rampes lumineuses, photothérapie intensive par tunnel, photothérapie de contact) (CNRHP).





## Annexe 9 : arbres décisionnels du CNRHP guidant la prise en charge de l'ictère néonatal par la photothérapie (39).



# Annexe 10 : arbres décisionnels du CNRHP guidant l'indication à l'exsanguino-transfusion (39).

**1/2**

**BILI TOTALE SANGUINE (BTS)  
En indication  
EXSANGUINOTRANSFUSION (ETNN)**

Courbe selon âge post-natal + âge gestationnel + conditions à risque neurotoxicité bili  
(Archives Françaises de Pédiatrie, Fév 2017 et site SFN ou [www.CNRHP](http://www.CNRHP))

**BNL +/- BIE #, Si possible**

**INDICATION FORMELLE ETNN en URGENCE (délai < 4h) St:**

Bili totale > 500 µmol/l  
Ou Bili totale > 450 µmol/l avant H72 vie  
Ou signes neuro avec BIND score > 4 (●)  
Ou BNL > 1,5 µg/l

**PREPARER ETNN + DEMARRER : 1+2+3+4**

**PAS INDICATION FORMELLE ETNN**

DEMARRER: 1+2+3+4 et aller à 2/2

**1. PHOTOTHERAPIE INTENSIVE CONTINUE + ALBUMINE 1,5g/kg sur 4h\* + contrôle H4-H6: bili +/- BNL# +/- BIE#**

**2. ANTICIPER les 12H à venir dans la logistique locale: Photothérapie intensive? +/- IgIV?; EST? : cordon ou voie abord, matériel EST, PSL, acteurs? ? TRANSFERT au sein du RESEAU?**

**3. DOCUMENTER sans délai**  
- enfant: Groupe phénotype Rhésus kell et TDA (coombs direct)  
+ lien mère/enfant + RAI maternelles (<72h)

**4. CONTACT EFS + Envoi prescription prévisionnelle sang total pour EST (2 masses sanguines) (soit 160ml/ Kg à Hématocrite =40%)**

BIND score clinique d'évaluation de sévérité de l'encéphalopathie aiguë hyperbilirubinémique (EHA) chez les enfants avec dosage sanguin de bilirubine totale > 95µmol/l (geste et évaluation) Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivani EM, Shapiro SM, Journal of Perinatology, 2009

Signes neurologiques à l'examen	BNL	score d'encéphalopathie aiguë hyperbilirubinémique
Conscience: éveillé	normale	severité
Conscience: assoupé	modérée	modérée
Conscience: comateux	severité	severité
Reflexes: normaux	normale	severité
Reflexes: diminués	modérée	modérée
Reflexes: absents	severité	severité
Respiration: normale	normale	severité
Respiration: irrégulière	modérée	modérée
Respiration: apnée	severité	severité
Température: normale	normale	severité
Température: élevée	modérée	modérée
Température: basse	severité	severité
État des pupilles: normales	normale	severité
État des pupilles: anisocorie	modérée	modérée
État des pupilles: dilatées	severité	severité
État des pupilles: contractées	severité	severité
État des pupilles: fixes	severité	severité
État des pupilles: divergences	severité	severité
État des pupilles: convergences	severité	severité
État des pupilles: strabisme	severité	severité
État des pupilles: nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase	severité	severité
État des pupilles: miosis	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus	severité	severité
État des pupilles: mydriase et miosis avec hyperextension du cou ou du torse et déviation de la tête et strabisme et nystagmus et divergences et convergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus et divergences et strabisme et nystagmus	severité	severité

BIND: "Bilirubin induced neurological dysfunction"

#: si disponible demander dosage BNL (bili non liée à albumine) et/ou BIE (bili intra-érythrocytaire) pour évaluation de la vulnérabilité neurologique à bilirubine non conjuguée circulante. Ne pas attendre résultat de BNL ou BIE pour prescrire albumine (voir fiche albumine)  
Demander le dosage de bilirubine conjuguée pour éliminer cholestase associée  
●: BIND score clinique d'évaluation de sévérité de l'encéphalopathie aiguë hyperbilirubinémique (EHA); d'après Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et coll. Journal of Perinatology, 2009 et [www.CNRHP](http://www.CNRHP)  
\*Albumine 20% diluée de moitié dans NaCl 9 pour 1000; renforce ou restaure les capacités de défense du Nné contre charge en bilirubine

**CNRHP** Dr A. CORTEY et Dr F. PERNOT - UF CLINIQUE CNRHP - Novembre 2017

**2/2**

**BILI TOTALE SANGUINE (BTS) EN INDICATION EXSANGUINOTRANSFUSION SANS INDICATION FORMELLE (±;#)**

**1. PHOTOTHERAPIE INTENSIVE (PTI) CONTINUE + ALBUMINE 1,5g/kg sur 4h diluée de moitié dans NaCl 9 pour 1000;**

**2. ANTICIPER les 12H à venir selon logistique locale +/- TRANSFERT DANS LE RESEAU**

**3. DOCUMENTER en URGENCE Immuno-hémato enfant et mère**

**4. Contact EFS + prévision PSL EST**

**Age post-natal < ou = H24**

IFME confirmée

IgIV 1g/kg sur 6h00 maxi\*\*

Contrôle BTS# fin IgIV

Progression BTS : non répondeur Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique ##

pas d'IFME

Contrôle BTS# H4

Stabilisation BTS ou diminution

Poursuivre PTI continue + Contrôle BTS /12h

Progression BTS 40µmol/l (8-10µmol/l/h)

Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique ##

**Age post-natal > H24**

enfant naïf de tout traitement

Contrôle BTS# H4

Stabilisation ou diminution

Poursuivre PTI continue avec contrôle BTS /12h

Progression BTS 40 µmol/l (8-10 µmol/l/h)

IFME confirmée

IgIV 1g/kg sur 6h00 maxi\*\*

Contrôle BTS# fin IgIV

Si progression : non répondeur Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique##

pas d'IFME

Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique##

Rebond ou résistance à photothérapie intensive

Vérification PT « bien conduite » ● et courbe pondérale ↑↑

Si PTI optimale Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique ##

Si non optimisation PTI + hydratation + alimentation

Contrôle BTS# H6 optimisation

Progression BTS Confirmation EST Prescription ferme PSL + bilan étiologique ##

Stabilisation ou décroissance BTS: maintenir PTI avec contrôle BTS /12h00

#: courbes d'indications thérapeutiques adaptées à la situation clinique; Archives Françaises de Pédiatrie Février 2017 ou [www.CNRHP](http://www.CNRHP)

#: si disponible demander dosage BNL (bili non liée à albumine) et/ou BIE (bili intra-érythrocytaire) pour évaluation de la vulnérabilité neurologique à bilirubine non conjuguée circulante. Ne pas attendre résultat de BNL ou BIE pour prescrire albumine (fiche albumine)

##: bilan étiologique complet: groupe sanguin, TDA, NFS + rétic + frottis et pathologie du globule rouge (membrane, enzymes et hémoglobine) doit être prélevé avant tout acte transfusionnel

\*\* IgIV: immunoglobulines polyvalentes. Débit croissant avec pour les premières 30 minutes 1ml/kg/h maxi et au maximum 4 ml/kg/h sur une durée totale de 4 à 6h. Bloque immuno-hémolyse si répondeur (fiche IgIV)

● - "Photothérapie bien conduite": maximum de surface exposée + intensité lumineuse >30 µwatt/cm2/nm + durée selon contrôle BTS après 6h00 de PT (fiche photothérapie)

IFME: incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire, confirmée si test de coombs direct positif + groupe ou phénotype incompatible + élution positive à anticorps concerné (même si coombs nég pour ABO)

**CNRHP** Dr Anne Cortey - CNRHP clinique - mars 2019

**Annexe 11 : liste des maternités de niveau III contactées dans le cadre de notre étude.**

REGION	VILLE	ETABLISSEMENT	CHEF DE SERVICE	TELEPHONE
<b>ALSACE</b>	MULHOUSE	CH Mulhouse 680000627	Dr Jean NAKHLEH	03.89.64.68.86
	STRASBOURG	CHU HAUTE PIERRE 670783273	Dr Dominique ASTRUC	03.88.12.77.57 03.88.12.77.86
<b>AQUITAINE</b>	BORDEAUX	CHU PELLEGRIN 330781360	Dr Olivier BRISAUD	05.56.79.59.13 05.56.79.56.43
	PAU	CH PAU 640000600	Dr Thierry MANSIR	05.59.92.49.75 05.59.92.47.82
	BAYONNE	CH de la côte basque 640000600	Dr Philippe JOUVENCEL	05.59.44.38.83 05.59.44.38.74
<b>AUVERGNE</b>	CLERMONT-FERRAND	CHU CLERMONT FERRAND-ESTAING 630781268	Pr André LABBE	04.73.75.00.18
<b>BASSE- NORMANDIE</b>	CAEN	CHU CAEN Hôpital côte de nacre 140000209	Dr Anne Sophie TRENTEAUX	02.31.27.25.65 02.31.27.25.64
	CHERBOURG	CH DU COTENTIN- CHERBOURG- PASTEUR 500000187	Dr Simone SAUMUREAU (retraite)	02.33.20.70.00
<b>BOURGOGNE</b>	DIJON	CHU DIJON 210987558	Dr Denis SEMAMA	03.80.29.33.62 03.80.29.33.57
<b>BRETAGNE</b>	SAINT BRIEUC	CH YVES LE FOLL 220000012	Dr CHAUVEL	02.96.01.73.07 02.96.01.71.29
	BREST	CHU MORVAN 290000058	Dr Loic DEPARSCAU DU PLESSIX	02.98.22.34.32 02.98.22.36.67
	RENNES	CHU HOPITAL SUD 350007084	Dr BEUCHEE	02.99.26.58.80 02.99.26.58.84
	VANNES	CH BRETAGNE ATLANTIQUE CHUBERT 560023210	Dr Benoit CAGNARD	02.97.01.41.59 02.97.01.47.75
<b>CENTRE</b>	TOURS	CH CLOCHEVILLE 370000499	Dr Dominique SAILLANT	02.47.47.37.77 02.47.47.47.49
	ORLEANS	CHR ORLEANS PORTE MADELEINE 450000021	Dr Evelyne WERNER	02.38.74.44.96 02.38.74.42.80
<b>CHAMPAGNE- ARDENNE</b>	TROYES	CH TROYES 100000090	Dr Alain NINOT	03.25.49.49.12 03.25.49.70.68
	REIMS	CHU MAISON BLANCHE 510004302	Pr Nathalie BEDNAREK	03.26.78.76.20 03.26.78.78.80
<b>FRANCHE-COMTE</b>	BESANCON	CHRU Hôpital Jean MINJOZ 250006954	Pr Gérard THIRIEZ	03.81.21.85.32 03.81.21.91.63
<b>HAUTE- NORMANDIE</b>	ROUEN	CHU ROUEN CHARLES NICOLLE 760000158	Pr Stéphane MARRET	02.32.88.82.57 02.32.88.82.58

	MONTIVILLIERS	GH DU HAVRES – JACQUES MONOD 760805770	Dr Henri Bruel	02.32.73.41.45 02.32.73.41.50
<b>ILE-DE- FRANCE</b>	PARIS	HOPITAL NECKER ENFANTS MALADES 750100208	Dr Jean-François MAGNY	01.44.49.42.10 01.44.49.42.21
		TROUSSEAU 750100109	Pr PL LEGER Pr Delphine MITANCHEZ	01.44.73.61.64 01.44.73.60.65
		ROBERT DEBRE 750803454	Pr Olivier BAUD	01.40.03.20.58 01.40.03.24.56
		COCHIN PORT ROYAL 750100166	Pr Pierre-Henri JARREAU	01.58.41.20.95 01.58.41.21.51
	MEAUX	CH MEAUX 770000446	Dr Leila KARAOUI	01.64.35.38.34
	POISSY	CH POISSY SAINT- GERMAIN EN LAYE 780000311	Pr Pascal BOILEAU	01.39.27.52.35 01.39.27.52.40
	CORBEIL-ESSONNES	CH SUD FRANCILIEN 910020254	Dr Michèle GRANIER	01.61.69.61.69
	CLAMART	ANTOINE BECLERE 920100021	Dr Daniele DE LUCA	01.45.37.44.70 01.45.37.48.37
	COLOMBES	LOUIS MOURIER 920100047	Dr Luc DESFRERE	01.47.60.63.61
	MONTREUIL	CHI ANDRE GREGOIRE 930000302	Dr Patrick DAOUD	01.49.20.31.60 01.49.20.31.56
	SAINT DENIS	CHG SAINT DENIS - HOPITAL DELAFONTAINE 930000328	Dr Pascal BOLOT	01.42.35.61.10
	CRETEIL	CHI CRETEIL 940000573	Dr Gilles DASSIEU	01.45.17.54.39 01.45.17.54.33
	KREMLIN BICETRE	CHU BICETRE 940100043	Dr Mostafa MOKHTARI	01.45.21.32.16 01.45.21.32.05
	ARGENTEUIL	CH VICTOR DUPOUY 950000307	Dr Dominique BRAULT	01.34.23.13.48
	PONTOISE	CH RENE DUBOS 950000364	Dr Philippe BOIZE	01.39.75.42.70 01.39.75.40.41
<b>LANGUEDOC- ROUSSILLON</b>	NIMES	CHU CAREMEAU 300782117	Pr Tu-Anh TRAN (pédiatrie) Dr Massimo DIMAIO (NN)	04.66.68.33.06 /32.84 04.66.68.33.05
	MONTPELLIER	CHU ARNAUD de VILLENEUVE 340796663	Pr Gilles CAMBONIE	04.67.33.65.71
	PERPIGNAN	CHU SAINT JEAN 660000084	Dr Pierre THEVENOT	04.68.61.67.35 04.68.61.65.61
<b>LIMOUSIN</b>	LIMOGES	CHU LIMOGES - HOPITAL DE LA MERE ET DE L'ENFANT 870014859	Dr Antoine BEDU	05.55.05.68.78 05.55.05.86.66
<b>LORRAINE</b>	NANCY	CHU Maternité Régionale Adolphe Pinard 540000015	Pr Jean-Michel HASCOET	03.83.34.36.45
<b>MIDI-PYRENEES</b>	TOULOUSE	CH DE TOULOUSE – HOPITAL DES ENFANTS	Pr Isabelle GLORIEUX	05.34.55.84.70 05.34.55.84.84

		310016977		
<b>NORD PAS-DE-CALAIS</b>	LILLE	CHU LILLE JEANNE DEFLANDRE 590006607	Pr Laurent STORME	03.20.44.58.89 03.20.44.62.13
	VALENCIENNES	CH DE VALENCIENNES 590000618	Dr LAPEYRE	03.27.14.34.78 03.27.14.30.83
	CALAIS	CH DE CALAIS 620000323	Dr A.DUBOIS	03.21.46.34.45 03.21.46.33.65
	ARRAS	CH ARRAS 620000034	Dr Laure DESNOULEZ-OSSELIN	03.21.21.17.30
	LENS	CH DE LENS 620000257	Dr H. BOUMECID	03.21.69.11.38 03.21.69.11.06
<b>PAYS DE LOIRE</b>	NANTES	CHU HOTEL DIEU HOPITAL MERE ENFANT 440000271	Pr Jean-Christophe ROZE	02.40.08.34.83 02.40.08.35.61
	ANGERS	CHU D'ANGERS 490000049	Pr GASCOIN	02.41.35.44.19 02.41.35.44.07 /55.72
	MANS	CH DU MANS 720000033	Dr Gaël LE MANAC'H-DOVE Dr Abdou Gadirou BAH	02.43.43.43.43 02.43.43.43.43 33633/34709
<b>PICARDIE</b>	AMIENS	CHU AMIENS PICARDIE site sud 800006124	Dr Pierre TOURNEUX	03.22.66.82.84 03.22.66.82.86
<b>POITOU-CHARENTES</b>	POITIERS	CHU POITIERS la Miletrie 860000223	Dr Bertrand DEBAENE	05.49.44.44.97 05.49.44.48.98
<b>PROVENCE ALPES COTE D'AZUR-CORSE - MONACO</b>	NICE	CHU ARCHET 2 060789195	Dr CASAGRANDE	04.92.03.64.34 04.92.03.63.65
	MARSEILLE	APHM – HOPITAL NORD 130780521	Dr Catherine GIRE	04.91.96.86.65 04.91.96.86.59
		APHM – HOPITAL DE LA CONCEPTION 130783236	Dr Farid BOUBRED	04.91.38.40.57 04.91.39.40.40
<b>RHONE-ALPES</b>	GRENOBLE	CHU GRENOBLE ALPES SITE NORD LA TRONCHE Hôpital couple enfant 380000067	Dr Thierry DEBILLON	04.76.76.57.09 04.76.76.55.77
	SAINT ETIENNE	CHU SAINT ETIENNE HOPITAL NORD 420785354	Pr Hugues PATURAL	04.77.82.83.85 04.77.82.81.17
	LYON	CH DE LYON HCL HOPITAL FEMME MERE ENFANT 690007539	Pr Olivier CLARIS	04.27.85.56.28 04.27.85.52.83
	LYON	CHU DE LYON HCL – HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE 690784152	Pr Jean-Charles PICAUD	04.72.00.41.04 04.72.00.41.22

	CHAMBERY	CH DE CHAMBERY CH METROPOLE SAVOIE 73000031	Dr Michel DEIBER (retraite)	04.79.96.51.50 04.79.96.58.20
<b>NOUVELLE CALEDONIE</b>	NOUMEA	CHT DE NOUVELLE CALEDONIE – HOPITAL MAGENTA	Dr Laurent TAUZIN	(687)25.67.36.37
<b>LA REUNION</b>	SAINT DENIS	Hôpital Félix GUYON 970400024	Dr Silvain SAMPERIZ	02.62.90.50.50
	SAINT PIERRE	CHU SUD REUNION 970400057	Dr Silvia IACOBELLI	02.62.35.90.00 poste 54316 02.62.35.91.41
<b>GUADELOUPE</b>	POINTE A PITRE	CHU POINTE A PITRE 970100442	DR JM ROSENTHAL	05.90.89.14.80
<b>GUYANE</b>	CAYENNE	CH ANDREE ROSEMON 970300026	Dr Anne FAVRE	05.94.39.56.24
<b>MARTINIQUE</b>	FORT DE France	CHU DE FORT DE France MAISON DE LA MERE DE LA FEMME ET DE L'ENFANT 970211256	Dr Olivier FLECHELLES (CdePôle)	05.96.55.69.68 05.96.70.93.56
<b>MAYOTTE</b>	Mamoudzou		Dr ABASSE	

**Annexe 12 : Questionnaire distribué aux maternités de niveau III en France dans le cadre de notre étude.**



## Questionnaire

### Exsanguino-Transfusion Néonatale (ETNN)

CNRHP 2018 - Néonatalogie - Niveau III

#### 1. ETABLISSEMENT REPONDEUR ET ACTIVITE

NOM DU MEDECIN ayant rempli le questionnaire :

COORDONNEES MAIL ET FAX :

##### 1.1. NOMBRE D'ACCOUCHEMENT ANNUEL DANS LA STRUCTURE HOSPITALIERE

Années	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre/an						

##### 1.2. NOMBRE D'ENTREES ANNUELLES DANS LE SERVICE DE REANIMATION(toutes pathologies confondues)

Années	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre/ an						

##### 1.3. NOMBRE D'ETNN REALISEES PAR AN DANS LE SERVICE DE REANIMATION

Années	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nbre d'ETNN						
INBORN						
OUTBORN						

**SI AU MOINS UNE ETTN EST PRATIQUEE, MERCI DE COMPLETER LA SUITE**

**Si non, entourer le motif : pas d'indication, mutation autre centre, autre motif à préciser :**

#### 2. MISE EN ŒUVRE DE L'EXSANGUINO-TRANSFUSION

##### 2.1. INDICATIONS

Comment posez-vous une indication d'ETNN

- Courbes ? Lesquelles ? Si possible, les joindre

- Existe-il pour vous des indications formelles ? Précisez :

- Autre :

**2.2. ETIOLOGIES DE L'HYPERBILIRUBINEMIE ET/OU ANEMIE JUSTIFIANT LES EXSANGUINO-TRANSFUSIONS REALISEES (indiquer le nombre moyen par an)**

Pathologies par années	IFME ABO	IFME RH					Déficit en G6PD	Autres
		RH1 (RHD)	RH3 (E)	RH4 (c)	KEL	Autres		
2012								
2013								
2014								
2015								
2016								
2017								

**2.3. REALISATION**

- ✓ Avez-vous un protocole d'ETNN propre à votre service ?  OUI  NON  
Si non, quel protocole utilisez-vous ? Possibilité de le joindre à la réponse.
- ✓ Qui réalise l'acte :  Senior de garde  Interne   
Astreinte
- ✓ Disposez-vous de plateaux ETNN Vygon®?  OUI  NON  
Si non, comment procédez-vous ? (montage du circuit) A PRECISER
- ✓ Les ETNN sont-elles réalisées en :  en Manuel ou  Automatisé
- ✓ Quelle(s) est (sont) votre (vos) voie (voies) d'abord préférentielle :
- ✓ Durée moyenne de la procédure (hors pose de voies)
- ✓ Place de l'EFS
  - 1 Quel est le site EFS qui vous délivre les PSL nécessaires ?
  - 2 Votre EFS vous délivre :  
 Sang total reconstitué ou  CGR + PFC (reconstitution sur place)



3. Est-ce ce site qui prépare les PSL ?

### 3. DELAIS

**3.1 DELAI MOYEN ENTRE PRESCRIPTION ET DISTRIBUTION DES PSL** (cochez la case correspondante à votre réponse)

	< 3 h	Entre 3 et 6 h	> 6 h
Si sang total			
Si CGR + PFC			

**3.2. QUEL EST LE DELAI MOYEN ENTRE L'INDICATION D'ETNN ET LA REALISATION DE CETTE DERNIERE ?**

< 3 h       entre 3 et 6 h       > 6 h

**3.3. QUELLES SONT, POUR VOUS, LES PRINCIPALES CAUSES DE DELAI > 6 H**

(cochez les cases correspondantes à vos réponses) :

- Discussion de l'indication
- Transfert de l'enfant
- Voie d'abord
- Opérateur ( disponibilité, autres raisons ...)
- Mise à disposition de PSL par l'EFS
- Autres :

**4. COMMENTAIRES LIBRES**

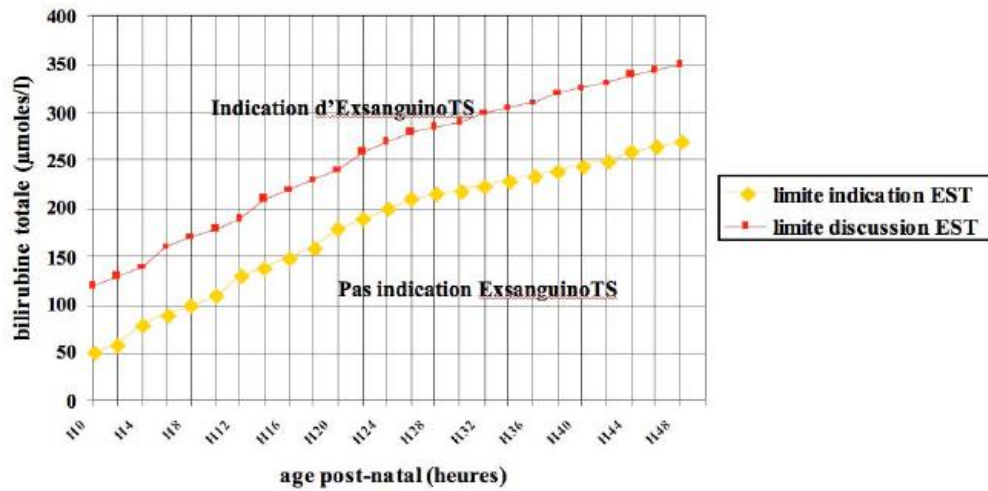
### **Annexe 13 : Commentaires libres rédigés en fin de questionnaire.**

- Finalement assez peu d'indications si traitement précoce par photothérapie intensive +/- Albumine
- Pas d'exsanguinotransfusion récente. Nous gardons un set au cas où. Immunoglobulines polyvalentes + photothérapie une fois dans le cadre d'une extrême prématuré instable. Un protocole national « pratique » serait le bienvenu (volume, gluconate de calcium). Notre collègue a fait un tableur Excell qui donne la courbe selon l'âge gestationnel et que je trouve pratique. Je vous le met en PJ, peut être avez-vous ce genre d'outil ou pourriez-vous le développer pour harmoniser les pratiques
- Cela fait très longtemps que nous n'avons pas réalisé d'exanguino transfusion. Seul peu de membres de l'équipe ont déjà fait ce qui veut dire que systématiquement c'est un « ancien » qui la guide. 2019 incendie du CHU avec délocalisation des services difficultés à faire les comptes des entrés. A priori un enfant a eu durant cette période (préma de 25-26 sa) un ictère nucléaire.
- Devenu exceptionnel 1 cas en 2011 auparavant. Les 3 dernières ETNN sont liées à une incompatibilité ABO (anti-B). L'utilisation de sang total ne peut être envisagée qu'en cas d'absence d'urgence car délai de préparation sur un autre site + acheminement d'au minimum 3h. Donc en pratique c'est la reconstitution dans le service qui est la plus utilisée.
- 2 EST avec transfert à TROUSSEAU/CNRHP pour réalisation
- Protocole CNRHP mériterait d'être actualisé
- Désolée pour les réponses partielles et approximatives à l'enquête, mais les questions sont trop précises et y répondre précisément prendrait trop de temps
- Maximum une EST par an : le plus souvent enfant outborn, G6PD ou ABO.
- Le plus long est le transfert + avoir le groupe de la mère en même temps : certains nouveau-nés étaient envoyés par ambulance, d'où le très long délai.
- les EST monopolisent un réanimateur senior pour plusieurs heures ; ce qui implique d'avoir une astreinte OU d'être dans un service comme le nôtre où 2 réanimateurs sont présents
- ETT devenu rare avec meilleur prise en charge prénatale et dépistage des situations à risque et prise ne charge en maternité avec bilichack et photothérapie.

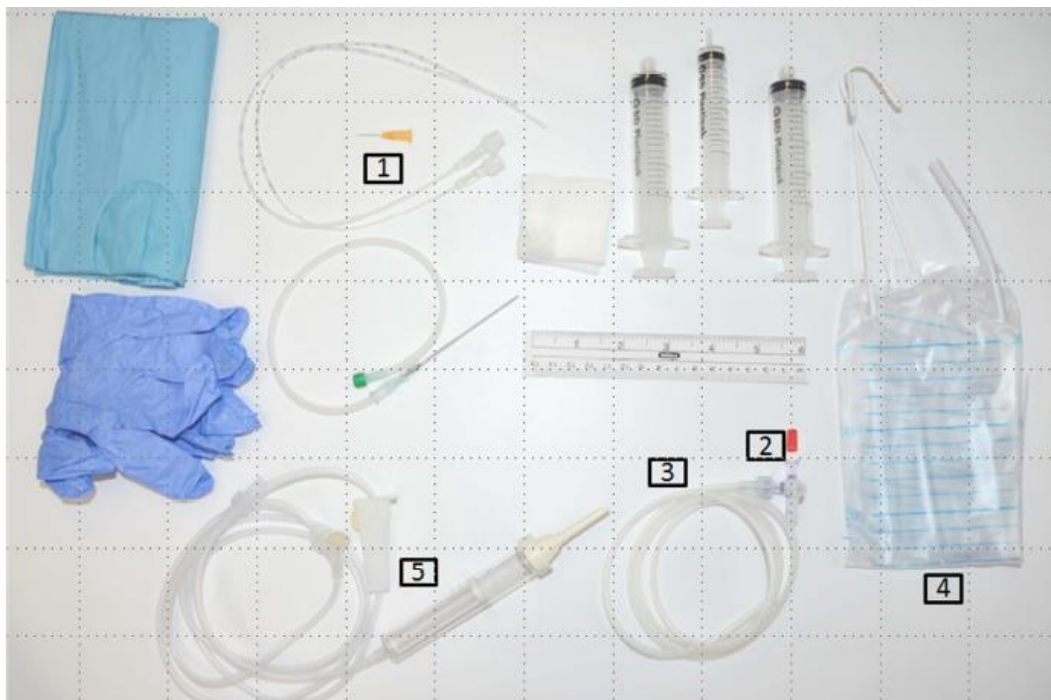
**Annexe 14 :** courbes de seuil d'indication à l'EST de Diamond 1995 fournies par le protocole les utilisant.

## Hyperbilirubinémie : Indications d'exsanguinotransfusion

(Diamond, 1995)

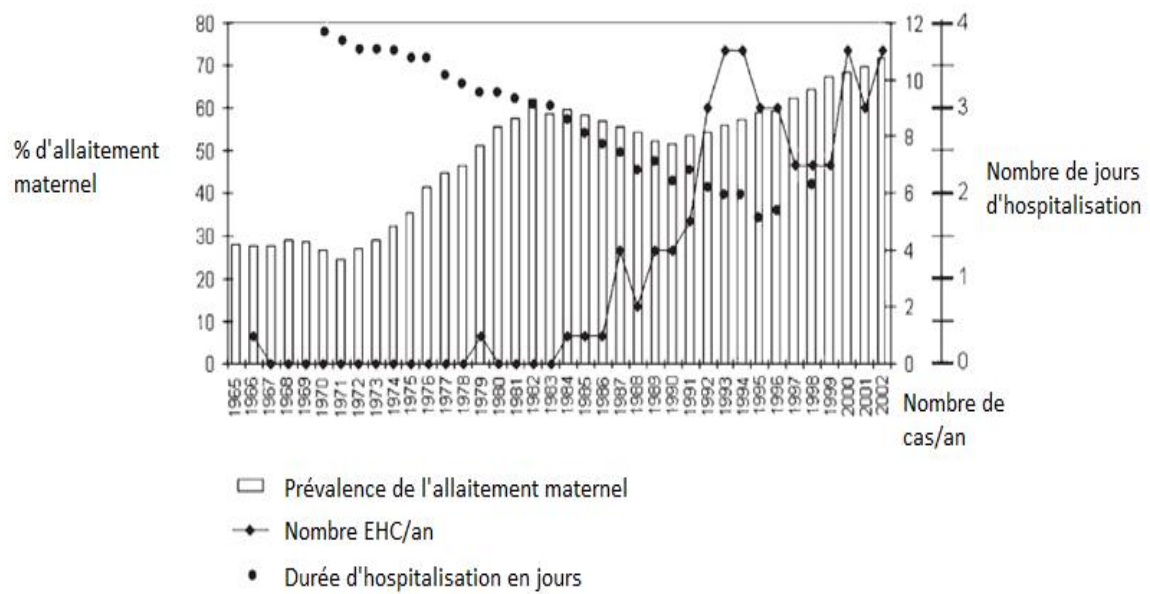


**Annexe 15 :** matériel nécessaire à l'EST et disponible dans le kit VYGON® (issu d'un protocole fourni).



1 : KTVO, 2 : robinet 4 voies, 3 : tubulure du sac d'évacuation, 4 : sac d'évacuation, 5 : tubulure de la poche à transfusion

**Annexe 16 : Nombre de cas d'encéphalopathie hyperbilirubinémique chronique de 1967 à 2002 en relation avec la prévalence de l'allaitement maternel et la durée de séjour en maternité (22).**



## VI- REFERENCES

1. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ*. 19 mai 2010;340:c2409-c2409.
2. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. avr 2002;140(4):396-403.
3. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2 janv 2007;89(10):1213-7.
4. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. *PEDIATRICS*. juill 2004;114(1):130-53.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Clin Practice Guidel*. 2004;114(1).
6. Jackson JC. Adverse Events Associated With Exchange Transfusion in Healthy and Ill Newborns. *PEDIATRICS*. 1 mai 1997;99(5):e7-e7.
7. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. *Wood AJJ. N Engl J Med*. 22 févr 2001;344(8):581-90.
8. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. nov 2003;29(5):410-21.
9. Watchko JF. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 nov 2003;88(6):455F - 458.
10. Maisels MJ, Klaus M, Fanaroff AA, Saunders W. *Care of the high-risk neonate*. 5th ed. ELSEVIER; 2001.
11. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: etiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med*. 2 déc 2017;78(12):699-704.
12. Gourley G, Arend R. Beta-Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *The Lancet*. 1986;1(644).
13. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq$  35 weeks' gestation : an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4).
14. Riskin A, Kugelman A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*;2012;161(2):191.
15. Kaplan M, Wong RJ, Stevenson DK, Sibley E. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 9th ed. Vol. 2. Saint-Louis: ELSEVIER; 2011.
16. Saliba E. *Néonatalogie: bases scientifiques*. ELSEVIER; 2017;391-408

17. Ahlfors CE. Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns: *Curr Opin Pediatr.* avr 2010;22(2):129-33.
18. Odell GB. The dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications. *J Pediatr.* sept 1959;55(3):268-79.
19. Cashore W. Kernicterus and Bilirubin Encephalopathy. *Semin Liver Dis.* mai 1988;8(02):163-7.
20. Shapiro S. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin induced neurologic dysfunction. *J Perinatol.* 2005;25:54-9.
21. Watchko JF. Bilirubin-induced neurologic damage. *N Engl J Med.* 2014;370(10):979.
22. Watchko JF. Kernicterus and the Molecular Mechanisms of Bilirubin-Induced CNS Injury in Newborns. *Neuro Molecular Med.* 2006;8(4):513-30.
23. Hansen TWR. Bilirubin Brain Toxicity. *J Perinatol.* 2001;21:548-51.
24. Hulzebos CV, Dijk PH. Bilirubin–albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: Where do we stand? *Semin Perinatol.* nov 2014;38(7):412-21.
25. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol.* févr 2009;29(S1):S25-45.
26. Ahlfors CE, Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Bilirubin binding in jaundiced newborns: from bench to bedside? *Pediatr Res.* oct 2018;84(4):494-8.
27. Van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: Background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev.* août 2011;87(8):521-5.
28. Hansen TWR. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn: Review. *Dev Med Child Neurol.* sept 2011;53:24-8.
29. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Carlo WA, éditeur. *PLOS ONE.* 12 févr 2015;10(2):e0117229.
30. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A Systems Approach for Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* juill 2006;35(4):444-55.
31. Watchko JF, Claassen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHD Phototherapy Study exchange criteria. *PEDIATRICS.* 1994;93(6):996-9.
32. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: Epidemiological Strategies for Its Prevention through Systems-Based Approaches. *J Perinatol.* oct 2004;24(10):650-62.
33. Frank IL. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *Am J Obstet Gynecol.* déc 1953;66(6):1361.

34. Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus: Are These Still Problems in the Third Millennium? *Neonatology*. 2011;100(4):354-62.
35. Ichinomiya K, Inoue F, Koizumi A, Inoue T, Fujiu T, Maruyama K. Problems with using total serum bilirubin as a criterion for phototherapy in extremely low-birthweight infants: Bilirubin in ELBWI. *Pediatr Int*. oct 2014;56(5):731-4.
36. Maisels MJ. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 nov 2003;88(6):459-463.
37. Stevenson DK. Toward Understanding Kernicterus: A Challenge to Improve the Management of Jaundiced Newborns. *Yearb Neonatal Perinat Med*. janv 2007;2007:241-2.
38. Ahlfors C. Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in diverse newborn population. *J Perinatol*. 2009;29:305-9.
39. Cortey DA. 3. Principes thérapeutiques. 2019;16.
40. Hansen TWR, Nietsch L, Norman E, Bjerre JV, Hascoet J-M, Mreihil K, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr*. oct 2009;98(10):1689-94.
41. Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues, argumentaire : produits, indications, alternatives en néonatalogie. 2014.
42. Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the Auditory System. *J Perinatol*. déc 2001;21(S1):S52-5.
43. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol*. févr 2009;29(S1):S20-4.
44. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in Hospitalizations for Neonatal Jaundice and Kernicterus in the United States, 1988-2005. *PEDIATRICS*. 1 févr 2009;123(2):524-32.
45. Hansen T. Kernicterus in term and near-term infants-the specter walks again. *Acta Paediatr*. 2 janv 2007;89(10):1155-7.
46. Philip AGS, Diamond LK, Pearson HA. Historical Perspectives: The Rise and Fall of Exchange Transfusion. *Neo Reviews*. 1 juill 2003;4(7):169e-174.
47. Wickremasinghe AC, Risley RJ, Kuzniewicz MW, Wu YW, Walsh EM, Wi S, et al. Risk of Sensorineural Hearing Loss and Bilirubin Exchange Transfusion Thresholds. *PEDIATRICS*. 1 sept 2015;136(3):505-12.
48. Xu J, Weng M, Li N, Wu X, Gao L, Yao H, et al. Relationship research between auditory neuropathy spectrum disorder and exchange transfusion in neonates with severe hyperbilirubinemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. août 2019;123:146-50.
49. Gupta A, Mann S. Is auditory brainstem response a bilirubin toxicity marker? *Am J Otolaryngol*. 1998;19:232-6.
50. Agrawal V, Sukla R, Misra P, Kapoor R, Malik G. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr*. 1998;35(51):513-8.

51. Vohr BR, Kapr D, O’Dea C, Darr D, Coll C. Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*.1990;117(2):288-291.
52. Van den Esker-Jonker B, den Boer L, Pepping RMC, Bekhof J. Transcutaneous Bilirubinometry in Jaundiced Neonates: A Randomized Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 1 déc 2016;138(6):e20162414-e20162414.
53. Zecca E, Barone G, De Luca D, Marra R, Tiberi E, Romagnoli C. Skin bilirubin measurement during phototherapy in preterm and term newborn infants. *Early Hum Dev*. août 2009;85(8):537-40.
54. Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. *Arch Pédiatrie*. févr 2016;24(2):192-203.
55. National Institute for Health and care Excellence. Jaundice in newborns under 28 days. 2016; <http://www.nice.org.uk/guidance>
56. Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives. 2014.
57. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, et al. Kernicterus in Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 1 juin 2009;123(6):e1052-8.
58. Bratlid D, Nakstad B, Hansen T. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn: Guidelines for treatment of neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. avr 2011;100(4):499-505.
59. Hansen TWR. The Role of Phototherapy in the Crash-Cart Approach to Extreme Neonatal Jaundice. *Semin Perinatol*. juin 2011;35(3):171-4.
60. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med*. 28 févr 2008;358(9):920-8.
61. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev*. 7 déc 2011;
62. Sherbiny HS, Youssef DM, Sherbini AS, El-Behedy R, Sherief LM. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatr Int Child Health*. 2 avr 2016;36(2):127-33.
63. Zachman RD. Alternate Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Neonatology*. 1974;25(5-6):283-8.
64. Niknafs P, Mortazavi A-A, Torabinejad MH, Bahman-Bijari. Intermittent versus Continuous Phototherapy for Reducing Neonatal Hyperbilirubinemia. *Iran J Pediatrics*. 18(3):251-6.
65. Tan K, Dong F. Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy. *Acta Paediatr*. 2 janv 2007;92(3):327-31.
66. Scheidt P c., Bryla DA, Nelson K, Hirtz D, Hoffman H. Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia: Six-Year Follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial. *PEDIATRICS*. 1990;85:455-63.



67. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A Decline in the Frequency of Neonatal Exchange Transfusions and Its Effect on Exchange-Related Morbidity and Mortality. *PEDIATRICS*. 1 juill 2007;120(1):27-32.
68. Keenan WJ, Kazmaier Novak K, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *PEDIATRICS*. 1985;75(417):417-21.
69. Shahian M, Moslehi MA. Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia — A randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. mars 2010;47(3):241-4.
70. Murki S, Kumar P. Blood Exchange Transfusion for Infants with Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*. juin 2011;35(3):175-84.
71. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M. Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int*. 28 févr 2001;43(1):8-11.
72. Wood B, Comley A, Sherwell J. Effect of Additional Albumin Administration During Exchange Transfusion on Plasma Albumin-binding Capacity. *Arch Dis Child*. 1 févr 1970;45(239):59-62.
73. Odell GB, Cohen SN, Gordes EH. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. *PEDIATRICS*. 1962;30:613-21.
74. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, Kumar De A, Chatterjee S. Pre-exchange 5% Albumin Infusion in Low Birth Weight Neonates with Intensive Phototherapy Failure--A Randomized Controlled Trial. *J Trop Pediatr*. 1 juin 2011;57(3):217-21.
75. Chen H-N, Lee M-L, Tsao L-Y. Exchange Transfusion Using Peripheral Vessels Is Safe and Effective in Newborn Infants. *PEDIATRICS*. 1 oct 2008;122(4):e905-10.
76. Sproul A, Smith L. Bilirubin equilibration during exchange transfusion in hemolytic disease of the newborn. *J Pediatr*. juill 1964;65(1):12-26.
77. Dash N, Kumar P, Sundaram V, Attri SV. Pre-exchange albumin administration in neonates with hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. sept 2015;52(9):763-7.
78. Gottstein R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in hemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 janv 2003;88(1):6F - 10.
79. Rübo J, Albrecht K, Lasch P, Laufkötter E, Leititis J, Marsan D, et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. juill 1992;121(1):93-7.
80. Hammerman C, Vreman H, Kaplan M, Stevenson D. Intravenous immune globulin in neonatal immune hemolytic disease: does it reduce hemolysis? *Acta Paediatr*. nov 1996;85(11):1351-3.
81. Alpay F. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. *Acta Paediatr*. 15 mars 2000;89(3):371-2.
82. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N, Bengisu E. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy for Rhesus Hemolytic Disease. *J Int Med Res*. juill 1995;23(4):264-71.

83. Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW. Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* avr 2011;170(4):461-7.
84. Miqdad A, Abdelbasit O, Shaheed M, Seidahmed M, Abomelha A, Arcala O. Intravenous immunoglobulin G (IVIg) therapy for significant hyperbilirubinemia in ABO hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1 sept 2004;16(3):163-6.
85. Santos MC, Sá C, Gomes Jr SC, Camacho LA, Moreira ME. The efficacy of the use of intravenous human immunoglobulin in Brazilian newborns with rhesus hemolytic disease: a randomized double-blind trial: immunoglobulin and Rh(D) disease in neonates. *Transfusion (Paris).* avr 2013;53(4):777-82.
86. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, Kramer CM. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *PEDIATRICS.* 2011;127(4):680-6.
87. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 22 juill 2002;
88. Krishnan L, Pathare A. Necrotizing Enterocolitis in a Term Neonate Following Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Indian J Pediatr.* juin 2011;78(6):743-4.
89. Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for hemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr.* juill 2009;98(7):1214-7.
90. Figueras-Aloy J, Rodriguez-Miguel JM, Iriando-Sanz M, Salvia-Roiges MD, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Intravenous Immunoglobulin and Necrotizing Enterocolitis in Newborns With Hemolytic Disease. *PEDIATRICS.* 1 janv 2010;125(1):139-44.
91. Smits-Wintjens VEJ, Rath MEA, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Walther FJ, et al. Neonatal Morbidity after Exchange Transfusion for Red Cell Alloimmune Hemolytic Disease. *Neonatology.* 2013;103(2):141-7.
92. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 18 mars 2018;
93. Maisels MJ. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Yearb Neonatal Perinat Med.* janv 2011;2011:147-50.
94. Diamond LK, Allen FH, Thomas WO. Erythroblastosis Fetalis: Treatment with Exchange Transfusion. *N Engl J Med.* 11 janv 1951;244(2):39-49.
95. Mills JF, Woodgate PG. Exchange transfusion for neonatal jaundice. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 23 avr 2001;
96. Patra K, Storfer-Isser A, Siner B, Moore J, Hack M. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr.* mai 2004;144(5):626-31.
97. Falciglia HS, Greenwood CS. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the “Ins and Outs”. *NeoReviews.* oct 2013;14(10):e513-20.

98. Olusanya BO, Imam ZO, Emokpae AA, Iskander IF. Revisiting the Criteria for Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Resource-Limited Settings. *Neonatology*. 2016;109(2):97-104.
99. Valaes T. Bilirubin Distribution and Dynamics of Bilirubin Removal by Exchange Transfusion. *Acta Paediatr. nov* 1963;52(6):604-5.
100. Forfar John O, Keay AJ, Elliott WD, Cumming RA. EXCHANGE TRANSFUSION IN NEONATAL HYPERBILIRUBINÆMIA. *The Lancet*. nov 1958;272(7057):1131-7.
101. Xiong T, Chen H, Mu D. Effect of pre-exchange albumin infusion on neonatal hyperbilirubinemia and long-term developmental outcomes. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev*. 22 févr 2014;
102. Abbas W, Attia NI, Hassanein SMA. Two-stage single-volume exchange transfusion in severe hemolytic disease of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. juill 2012;25(7):1080-3.
103. Thayyil S, Milligan D. Single versus double volume exchange transfusion in jaundiced newborn infants. *Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev*. 18 oct 2006;
104. S.Falciglia H. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr*. 2(114):191-2.
105. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective on exchange transfusion. *Indian Pediatr*. nov 2017;54(11):961-2.
106. Weng Y-H, Chiu Y-W. Comparison of efficacy and safety of exchange transfusion through different catheterizations: Femoral vein versus umbilical vein versus umbilical artery/vein\*: *Pediatr Crit Care Med*. janv 2011;12(1):61-4.
107. Watchko JF. Route of exchange transfusion in neonates with hyperbilirubinemia\*: *Pediatr Crit Care Med*. janv 2011;12(1):110-1.
108. Aranda JV, Sweet AY. Alterations in blood pressure during exchange transfusion. *Arch Dis Child*. 1 juill 1977;52(7):545-8.
109. Bada HS, Chua C, Salmon JH, Hajjar W. Changes in intracranial pressure during exchange transfusion. *J Pediatr*. janv 1979;94(1):129-32.
110. Goldman SL, Tu HC. Automated method for exchange transfusion: A new modification. *J Pediatr*. janv 1983;102(1):119-21.
111. Funato M, Shirnada S, Tarnai H, Taki H, Yoshioka Y. Automated Exchange Transfusion and Exchange Rate. *Pediatr Int*. oct 1989;31(5):572-7.
112. Altunhan H, Annagür A, Tarakçi N, Konak M, Ertuğrul S, Örs R. Fully automated simultaneous umbilical arteriovenous exchange transfusion in term and late preterm infants with neonatal hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17 avr 2016;29(8):1274-8.
113. Van de Bor M, Benders MJNL, Dorrepaal CA, van Bel F, Brand R. Cerebral blood volume changes during exchange transfusions in infants born at or near term. *J Pediatr*. oct 1994;125(4):617-21.

114. Farquhar JW, Smith H. Clinical and Biochemical Changes During Exchange Transfusion. Arch Dis Child. 1 avr 1958;33(168):142-59.
115. Boggs TR, Westphal M. Mortality of exchange transfusion. PEDIATRICS. 1960;(26):745-55.
116. Weldon VV, Odell GB. Mortality risk of exchange transfusion. PEDIATRICS. 1968;41(4):797-801.
117. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi O, Uras N, Oguz SS, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. Int J Hematol. juin 2011;93(6):700-3.
118. Nelson N, Finnström O. Blood exchange transfusions in newborns, the effect on serum ionized calcium. Early Hum Dev. déc 1988;18(2-3):157-64.
119. Ogunlesi TA, Lesi FE, Oduwole O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn. Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 12 oct 2017;
120. Naissances et taux de natalité | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380#tableau-figure1>
121. Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, Doyle LW, Fox LM. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: A single hospital study: Neonatal exchange transfusions. J Paediatr Child Health. oct 2013;49(10):825-32.
122. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and Prevention of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in a Mature Health Maintenance Organization. Arch Pediatr Adolesc Med. 1 nov 2000;154(11):1140.
123. Rath MEA, Smits-Wintjens VEJ, Lindenburg I, Brand A, Oepkes D, Walther FJ, et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions: Top-up transfusions in Rh hemolytic disease. Vox Sang. 15 mars 2010;99(1):65-70.
124. Hovi L, Siimes MA. Exchange Transfusion with Fresh Heparinized Blood is a Safe Procedure.: Experiences from 1069 Newborns. Acta Paediatr. mai 1985;74(3):360-5.
125. Kuint J, Maayan-Metzger A, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, in collaboration with the Israel Neonatal Network. Excessively high bilirubin and exchange transfusion in very low birth weight infants: Exchange transfusion in VLBW infants. Acta Paediatr. avr 2011;100(4):506-10.

# Résumé

Contexte : l'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale est souvent bénigne et transitoire, mais peut parfois devenir sévère et induire des lésions neurotoxiques responsables d'encéphalopathies hyperbilirubinémiques. L'exsanguino-transfusion est le traitement le plus efficace pour éliminer rapidement la bilirubine. Depuis l'avènement de la photothérapie intensive le recours à cette technique est devenu rare, tout comme les médecins en ayant l'expertise. Sa réalisation nécessite donc d'être guidée par des protocoles précis.

Objectif : réaliser un état des lieux de cette pratique en France et étudier les protocoles la guidant.

Méthodes : une enquête de pratique a été réalisée via un questionnaire adressé aux centres disposant d'une maternité de niveau III en France. Les questions concernaient leurs caractéristiques et leur activité en matière d'exsanguino-transfusions néonatales entre 2012 et 2017. Les différents aspects et étapes de sa mise en œuvre, de son indication jusqu'à sa réalisation, étaient demandés. Les protocoles utilisés pour guider cette procédure ont été étudiés et comparés aux recommandations françaises.

Résultats : soixante-quatorze pourcent des centres concernés ont répondu au questionnaire. Les exsanguino-transfusions étaient majoritairement réalisées dans des grands centres hospitaliers mais restaient rares. Les pathologies menant à l'exsanguino-transfusion étaient principalement les incompatibilités fœto-maternelles Rhésus ou ABO. L'indication à l'exsanguino-transfusion était fonction de la bilirubinémie totale rapportée sur des courbes de seuil thérapeutique, mais les indications formelles aux EST n'étaient pas toujours bien identifiées. Les échanges étaient principalement réalisés par un médecin senior, manuellement, avec du sang total, via un cathéter veineux ombilical et avec des volumes de sang variables. Peu de thérapeutiques étaient administrées pendant ce geste. Celui-ci durait entre 2 et 4 heures et sa mise en route était retardée par la distribution du sang de donneur et l'éventuel transfert du patient. L'exsanguinotransfusion était guidée par des protocoles très variables dans leur contenu, leur praticité ou leur respect des recommandations françaises.

Conclusion : L'organisation et les connaissances nécessaires à la réalisation d'une exsanguino-transfusion soulèvent l'intérêt d'optimiser les protocoles pour assurer sa bonne pratique devant la raréfaction de cette technique ainsi que des médecins la maîtrisant.

**Mots-clés** : exsanguino-transfusion, ictère néonatal, hyperbilirubinémie non conjuguée, enquête de pratique, protocole.