

Intérêt de la détermination de la bilirubinémie néonatale en biologie délocalisée

Dr Agnès Mailloux

Unité fonctionnelle d'expertise en Immuno-Hémobiologie Périnatale

DMU BioGeM (Pr R Lévy) - LBM Est Parisien (Dr M. Vaubourdolle)

Site Saint-Antoine

Bilirubinémie Néonatale

Contextes cliniques

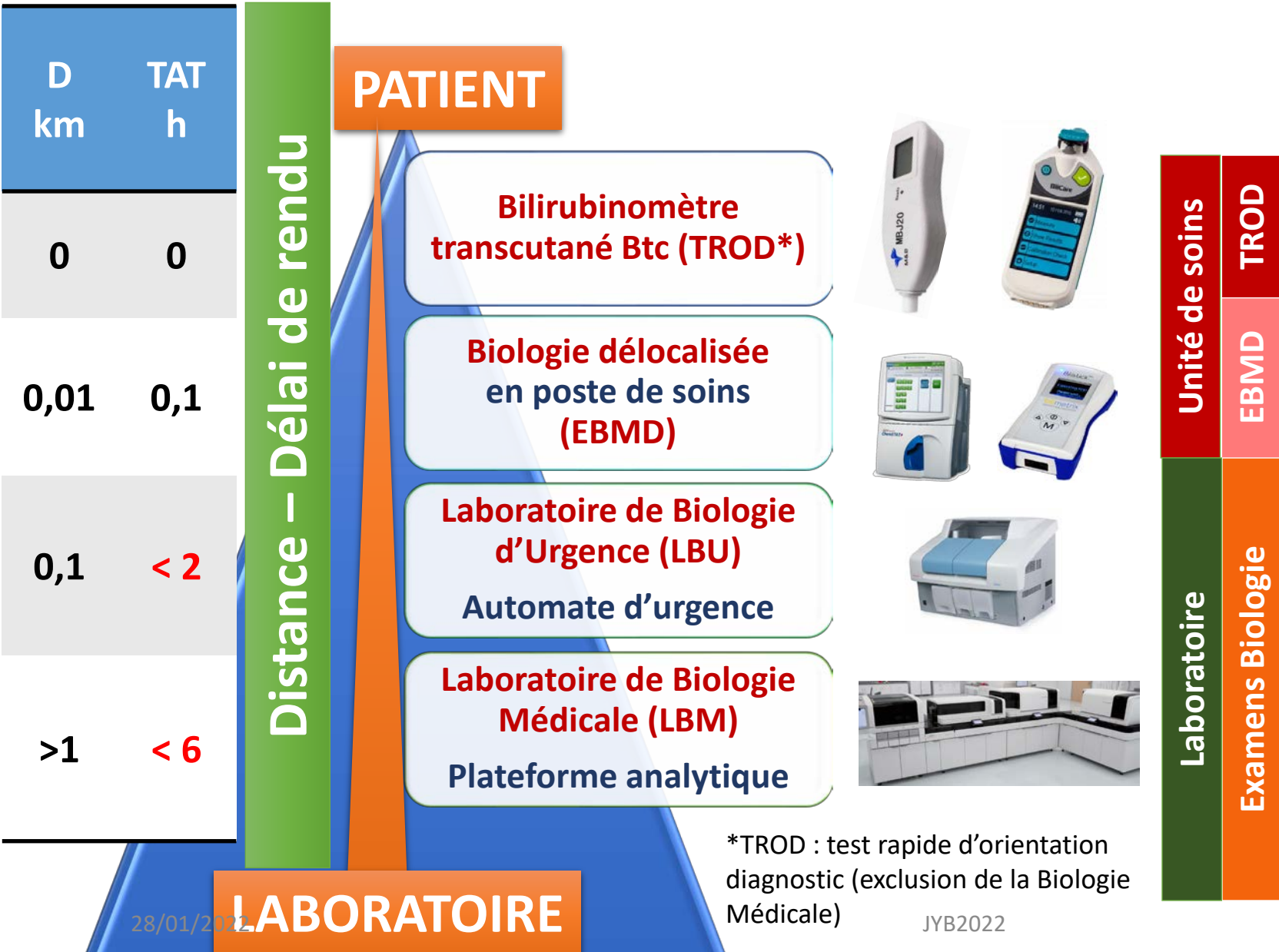
- Détermination de la **bilirubinémie** (non invasive et invasive) permet la quantification de l'ictère néonatal
- Indications pour
 - le dépistage de l'ictère du nouveau-né
 - la mise en place du traitement
 - ✓ *courbes d'indication thérapeutique (photothérapie et exsanguino-transfusion) basées sur le dosage sanguin de bilirubine totale (BTS)*
 - la surveillance de ce traitement
 - la décision de sortie de la maternité
 - le suivi post-sortie de la maternité (recommandation HAS)



OBJECTIF : prévention des hyperbilirubinémies sévères

Cortey A et al. Management of jaundice in the newborn ≥ 35 GW: from screening to follow-after discharge. Guidelines for clinical practice – management and treatments after diagnosis. Recommendation SFN 2017 ; 24(2) : 192-203.

Pyramide des besoins cliniques et bilirubinémie néonatale



Les réponses aux besoins cliniques dépendent de plusieurs facteurs :

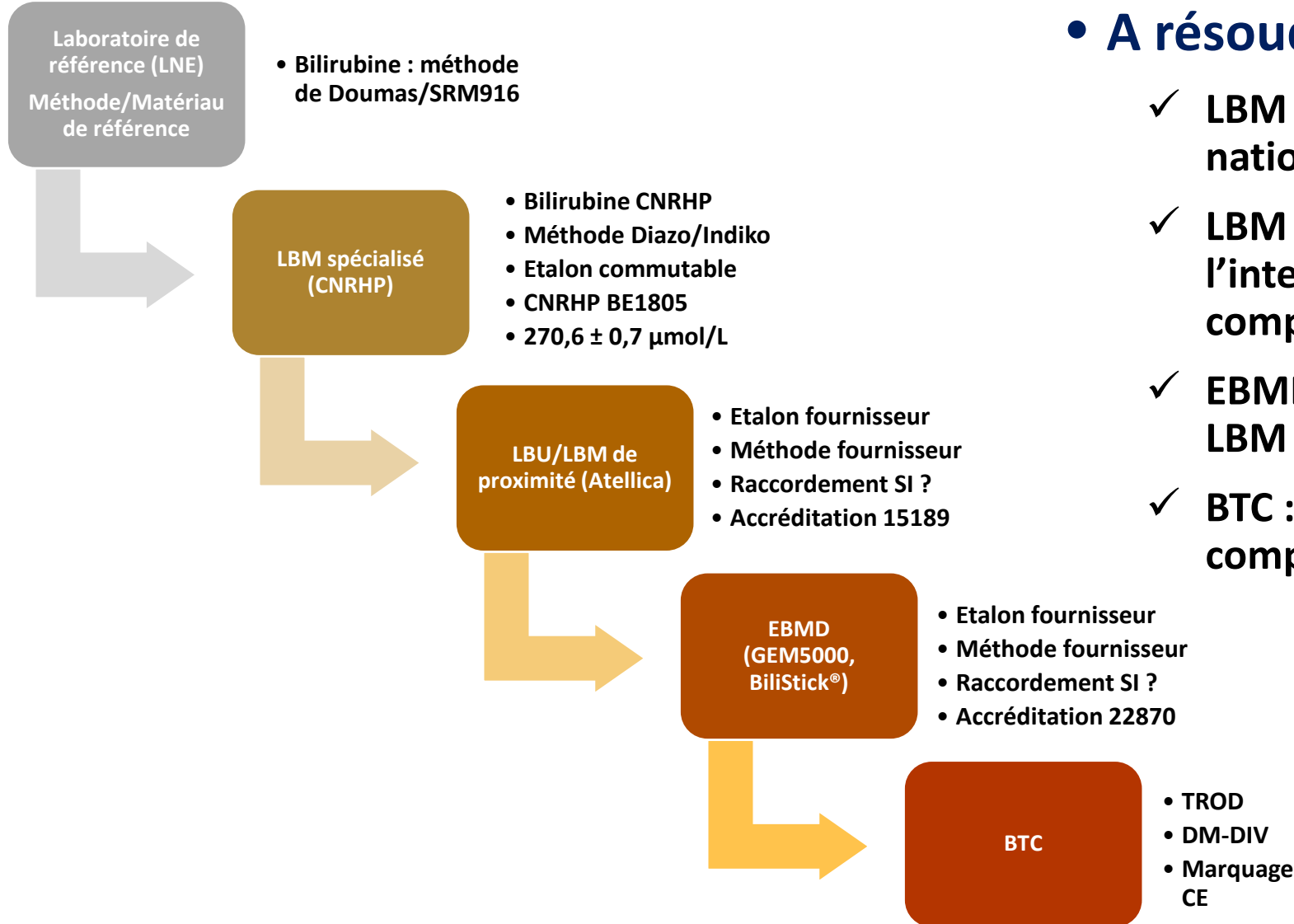
- ✓ Distance par rapport au patient
- ✓ Disponibilité d'un laboratoire

On distingue **4 niveaux de réponses** en fonction du délai de rendu requis par l'unité de soins :

- ✓ Patient : BTc = TROD
- ✓ Unité de soins = EBMD
- ✓ Labo d'urgence = BT urgent
- ✓ Plateau technique = BT

*TROD : test rapide d'orientation diagnostic (exclusion de la Biologie Médicale)

Réponses biologiques – Difficultés analytiques

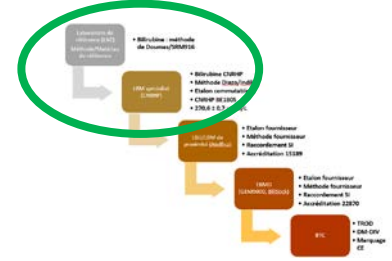


• A résoudre à chaque niveau

- ✓ LBM spécialisé : raccordement au SI, études nationales d'harmonisation
- ✓ LBM proximité : choix des techniques, aide à l'interprétation vs. seuils consensuels, suivi comparabilité inter laboratoires (EEQ/CIL)
- ✓ EBMD : idem + suivi comparabilité avec le LBM central
- ✓ BTC : aide au choix des dispositifs + comparabilité LBM ou EBMD

En réponse à ces difficultés, le **CNRHP** a réalisé plusieurs études locales ou nationales pour **progresser vers une meilleure interprétation en urgence des résultats de bilirubine néonatale**

Etude CNRHP – Raccordement SI



STANDARDIZATION OF SERUM TOTAL BILIRUBIN MEASUREMENT FOR IMPROVED DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NEONATAL JAUNDICE

Vincent DELATOUR¹, Michel VAUBOURDOLLE², Elisabeth LASNIER², Nathalie MARIO², Sophie BAILLEUL², Marie-Clotilde HAGUET² and Agnès MAILLOUX³

¹LNE, ²Services de Biochimie, HUEP, AP-HP, Paris, France, ³CNRHP, Saint Antoine, AP-HP, Paris, France
Euromedlab – Athènes – Juin 2017

Identification d'un calibrant commutable pour réaliser une calibration *in silico*

ETALON BNL

Reference method value
Amount of substance concentration of bilirubin

Calibration laboratory: Reference laboratory II of the IRL
Material of investigation: Calibrator for bilirubin
Lot: BIE 1449
Manufacturer: Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE)
Customer: LNE
Method: Proposed IFCC reference method
Period of measurements: 15.12.2014 to 18.12.2014

Analyte	Reference method value ¹	Uncertainty of measurement ²	Number of accepted results
Bilirubin	287,4 μmol/L	6,3 μmol/L 2,2% eqpt.	4 Series on 2 Days 12 Single values

One specimen was thawed on the first measurement day for series 1 and series 2.
One specimen was thawed on the second measurement day for series 3 and one for series 4.

¹ The reference method value is the mean of all single values of all measurement days.

² The uncertainty of measurement is the combined expanded uncertainty.

The coverage factor is $k = 2.0$. Degrees of freedom: $\nu = >30$

The uncertainty takes into account:

Standard error of the mean of the means

Standard uncertainty of the adjustment of the wavelength

Standard uncertainty of the spectrophotometric measurement

Standard uncertainty of the volume fraction of sample

Standard uncertainty due to the drift of the balance

Standard uncertainty due to stray light

Standard uncertainty due to light absorption and time measurements

The estimate of the uncertainty was performed according the "Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement".

Note: The coefficient of variation (CV) of the combined single values is 1,0 %.

Henneco, 2014-12-18
Head of the calibration laboratory: Vincent Delatour
Person in charge: Marie-Clotilde Haguet

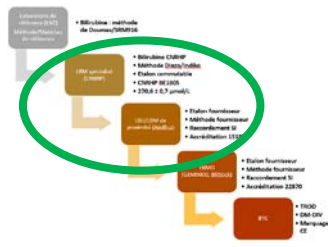
Laboratories	Analyzers	Methods
SAINT-ANTOINE Hospital Lab 1: CNRHP Lab 2: LBU Lab 3: Biochemistry lab	Indico Thermo-scientific AU480 Beckman-Coulter DCX 800 Beckman-Coulter Architect ABBOTT Modular Roche	Method 1: Diazo Beckman / Indiko (Lab 1) Method 2: Spectral / Indiko (Lab 1) Method 3: Diazo Beckman / DXC 800 (Lab 2) Method 4: Spectral / DXC 800 (Lab 2) Method 5: Diazo / AU480 (Lab 3) Method 6: Diazo Abbott / Architect (Lab 3) Method 7: DPD / Roche Modular (Lab 4) Method 8: Synmered / Roche Modular (Lab 4)

	BNLSEG	BNLAEG	HANL	HANH	PBQ
Method 1: Diazo Beckman / Indiko (Lab 1)	C	C	C	C	C
Method 2: Spectral / Indiko (Lab 1)	NC	NC	C	C	NC
Method 3: Diazo Beckman / DXC 800 (Lab 2)	C	NC	I	C	NC
Method 4: Spectral / DXC 800 (Lab 2)	NC	C	C	NC	I
Method 5: Diazo / AU480 (Lab 3)	C	C	C	C	NC
Method 6: Diazo Abbott / Architect (Lab 3)	C	C	C	C	NC
Method 7: DPD / Roche Modular (Lab 4)	C	C	C	C	NC
Method 8: Synmered / Roche Modular (Lab 4)	C	C	C	C	NC

STANDARDIZATION OF SERUM TOTAL BILIRUBIN MEASUREMENT FOR IMPROVED DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NEONATAL JAUNDICE
Vincent DELATOUR, Michel VAUBOURDOLLE, Elisabeth LASNIER, Nathalie MARIO, Sophie BAILLEUL, Marie-Clotilde HAGUET and Agnès MAILLOUX, EUROMEDLAB, Athènes Juin 2017

- Cette étude a permis de
 - ✓ Vérifier la commutabilité d'un étalon CNRHP BNL et d'un matériau de contrôle LNE HAN pour 8 couples automates/techniques (exception méthode spectrale)
 - ✓ Assigner une valeur à l'étalon CNRHP BNL par raccordement réalisé par le LNE
- Et de pouvoir utiliser
 - ✓ L'étalon CNRHP-BNL pour raccorder les dosages de bilirubine totale faits au CNRHP et ainsi déterminer les valeurs attendues de Bilirubine lors d'une étude d'harmonisation
 - ✓ Les échantillons de contrôle commutables avec valeurs assignées

Etude multicentrique nationale CNRHP – SFBC – CNBH Harmonisation inter LBM (1)



Synthèse



Ann Biol Clin 2020 ; 78 (4) : 383-97

Recommandations analytiques et cliniques pour l'utilisation de la bilirubinémie en néonatalogie

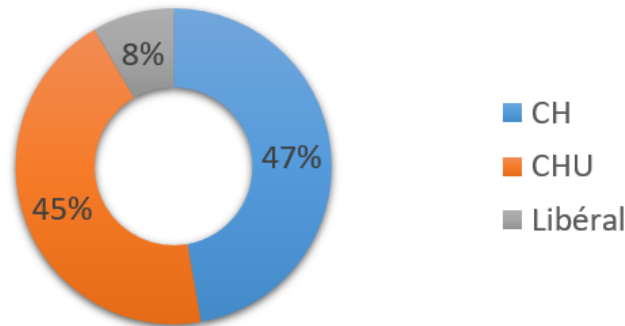
Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia

Agnès Mailloux¹
Anne Cortey²
Vincent Delatour³
Carole Poupon⁴
Michèle Rota⁵
François Schmitt⁶
Michel Vaubourdolle⁷
Groupe de travail
SFBC-CNBH-CNRHP
« Bilirubine néonatale »

Laboratoires participants - Répartition

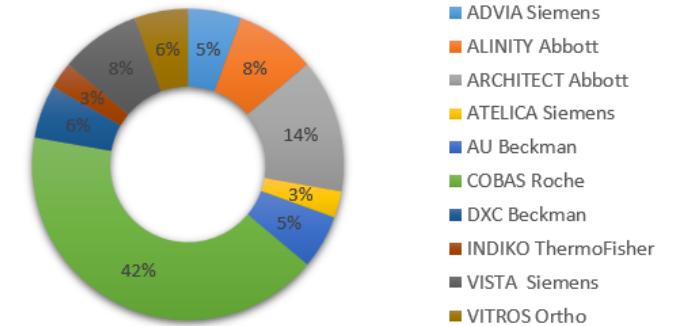
- 36 LBM - 39 réponses
 - 2 automates miroirs pour LBM 29, 3 réponses pour LBM 37

Types de LBM



- Représentation hospitalière 92 %
- Equilibre CH-CHU

Automates

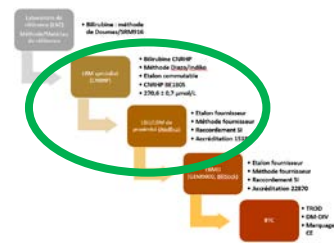


- Représentation des principaux automates
- Surreprésentation Cobas Roche n=15/36

Nous disposons d'un échantillon représentatif des méthodes de mesure de la bilirubinémie en France

Etude multicentrique nationale CNRHP – SFBC - CNBH

Harmonisation inter LBM (2)



Synthèse

Ann Biol Clin 2020 ; 78 (4) : 383-97

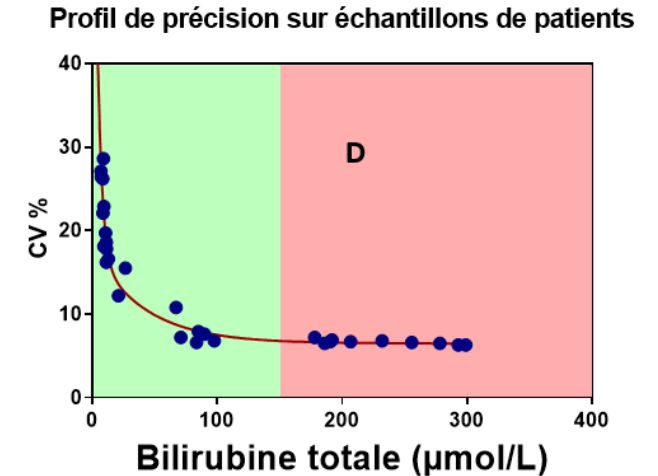
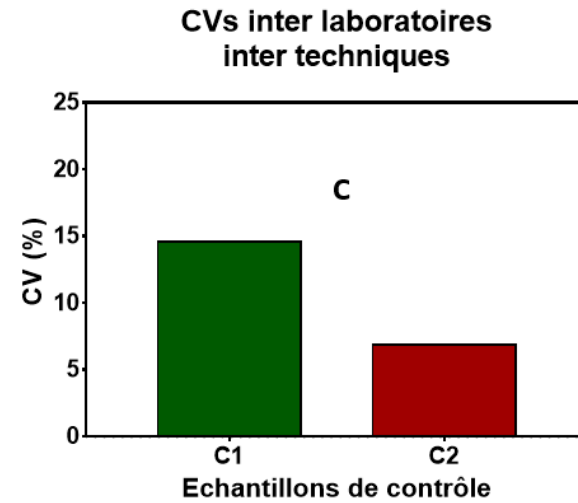
Recommandations analytiques et cliniques pour l'utilisation de la bilirubinémie en néonatalogie

Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia

Agnès Mailloux¹
Anne Cortey²
Vincent Delatour³
Carole Poupon⁴
Michèle Rota⁵
François Schmitt⁶
Michel Vaubourdolle⁷
Groupe de travail
SFBC-CNBH-CNRHP
« Bilirubine néonatale »



Imprécision sur échantillons de contrôle et de patients Variations inter-laboratoires et inter-techniques

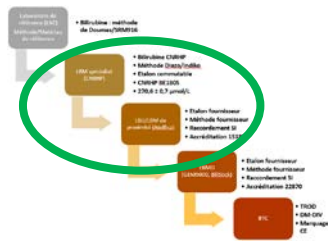


- Variations inter laboratoires sur échantillons de contrôle et de patients aux seuils de décision en néonatalogie : **acceptable globalement**

Les méthodes les plus utilisées en France par les LBM sont précises en particulier dans les zones de valeurs élevées (>150 µmol/L), d'intérêt en néonatalogie

Etude multicentrique nationale CNRHP – SFBC - CNBH

Harmonisation inter LBM (3)



Synthèse

Ann Biol Clin 2020 ; 78 (4) : 383-97

Recommandations analytiques et cliniques pour l'utilisation de la bilirubinémie en néonatalogie

Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia

Agnès Mailloux¹
 Anne Cortey²
 Vincent Delatour³
 Carole Poupon⁴
 Michèle Rota⁵
 François Schmitt⁶
 Michel Vaubourdolle⁷
 Groupe de travail SFBC-CNBH-CNRHP
 « Bilirubine néonatale »



Exactitude – Biais vs. Valeurs de références

Fournisseur	Automate	Patients < 150 μmol/L	Patients >150 μmol/L
Abbott	Alinity		+ 10
	Architect		+ 20 (dispersion)
Beckman	AU		0
	DXc		+ 5
Ortho	Vitros TBIL		+ 30 (pas d'incidence clinique)
	Vitros BuBc		- 10
Roche	Cobas		- 25 (correction possible par décbilage)
Siemens	Advia		+ 15
	Atelica		+ 20
	Vista		+ 5
ThermoFisher	Indiko		+ 10

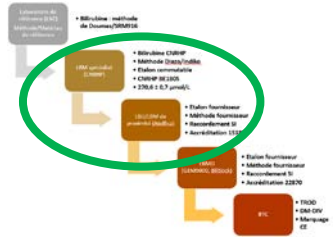
Les méthodes utilisées en France présentent des différences inter techniques importantes, liées à une dérive de la standardisation au cours du temps. De très bons résultats sont toutefois obtenus pour les patients avec des valeurs < 150 μmol/L.

Au delà de 150 μmol/L, des différences par rapport aux valeurs attendues pouvant influencer la décision clinique (>20 %) sont observées avec :

- ✓ Soit une surestimation sans incidence clinique majeure : photothérapie instaurée à tort ou plus rapidement
- ✓ Soit une sous-estimation avec la méthode Roche (la plus répandue en France) : incidence clinique possible avec retard de prise en charge possible

Etude multicentrique nationale CNRHP – SFBC - CNBH

Harmonisation inter LBM (4)



Synthèse

Ann Biol Clin 2020 ; 78 (4) : 383-97

Recommandations analytiques et cliniques pour l'utilisation de la bilirubinémie en néonatalogie

Analytical and clinical guidelines on neonatal bilirubinemia

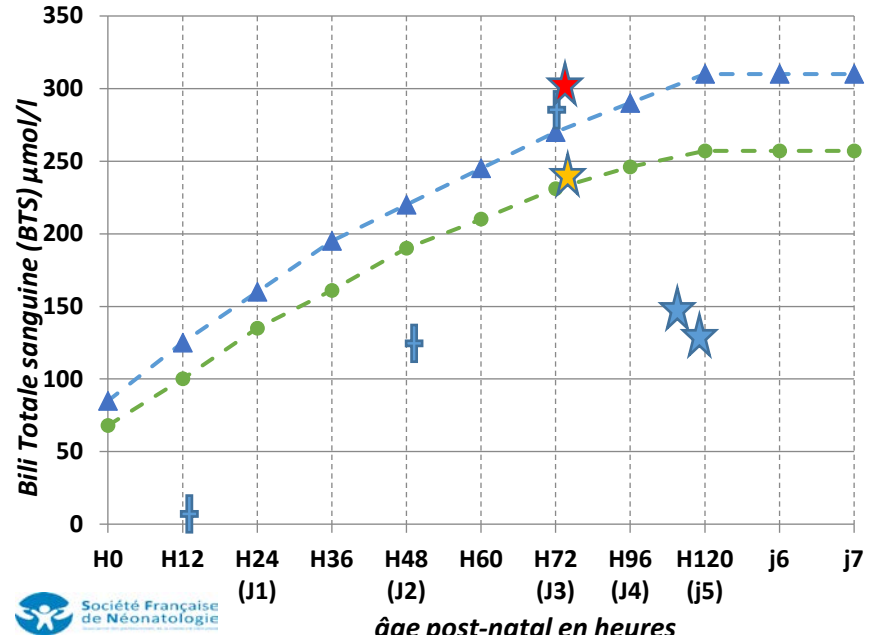
- Agnès Mailloux¹
- Anne Cortey²
- Vincent Delatour³
- Carole Poupon⁴
- Michèle Rota⁵
- François Schmitt⁶
- Michel Vaubourdolle⁷
- Groupe de travail SFBC-CNBH-CNRHP
- « Bilirubine néonatale »



Née à 37 SA eutrophe par voie basse d'une maman primigeste de groupe sanguin A RhD pos et RAI négative. Bonne adaptation. Allaitement maternel exclusif avec difficulté de mise en route .

Perte de poids à H72 12%

Pas d'ictère précoce mais ictère franc à H72 avec BTc \pm à 270 $\mu\text{mol/l}$ motivant BTS en local \star à 264 $\mu\text{mol/l}$ et au CNRHP \star à 302 $\mu\text{mol/l}$.



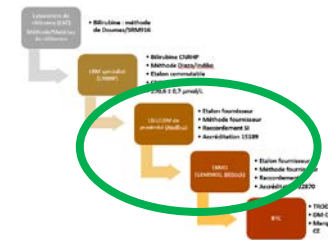
L'incidence clinique d'une sous estimation de la bilirubinémie a pu être démontrée sur un cas à l'hôpital Armand Trousseau. Des demandes de conseils auprès du CNRHP ont permis de confirmer que ce type de situation se reproduit régulièrement dans d'autres centres.

Cette **étude analytique d'harmonisation multicentrique** a permis

- ✓ de mieux *préciser la nature et l'intensité des variations inter techniques* pour la mesure des concentrations de bilirubine totale en néonatalogie, en fonction des techniques utilisées
- ✓ de *proposer des mesures simples pour corriger les résultats* lorsque des conséquences sur la décision clinique peuvent survenir avec une application directe des critères d'interprétation recommandés par la SFN

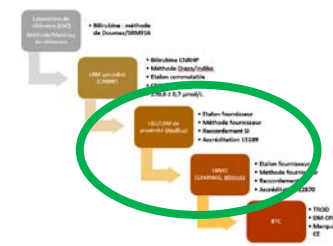
Recours aux TROD et à la Biologie délocalisée

Sondage Groupe SFBC-CNBH-CNRHP 2019



	Pratique majoritaire	Risque en néonatalogie
Bilirubine transcutanée (Btc) - TROD	<p>Connaissances par le LBM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'utilisation d'un dispositif de mesure de la Btc 30 % - de la nécessité de confirmation par le LBM d'une valeur d'alerte avant décision thérapeutique 20 % - de la comparabilité des résultats locaux Btc-BT 10 % 	<p>Maitrise incomplète de la comparabilité des résultats entre les différentes techniques avec risque d'interprétation erronée en urgence</p> <p>Partenariat clinicobiologique ne répondant pas aux besoins cliniques en néonatalogie</p>
Bilirubine totale - EBMD	<p>Pas de dispositif connu 75 %</p> <p>Implantation en projet 3 %</p> <p>Dispositif existant pour suivi en néonatalogie (salle travail, réa,...) 16 %</p>	<p>Partenariat clinicobiologique ne répondant pas aux besoins cliniques en néonatalogie</p>

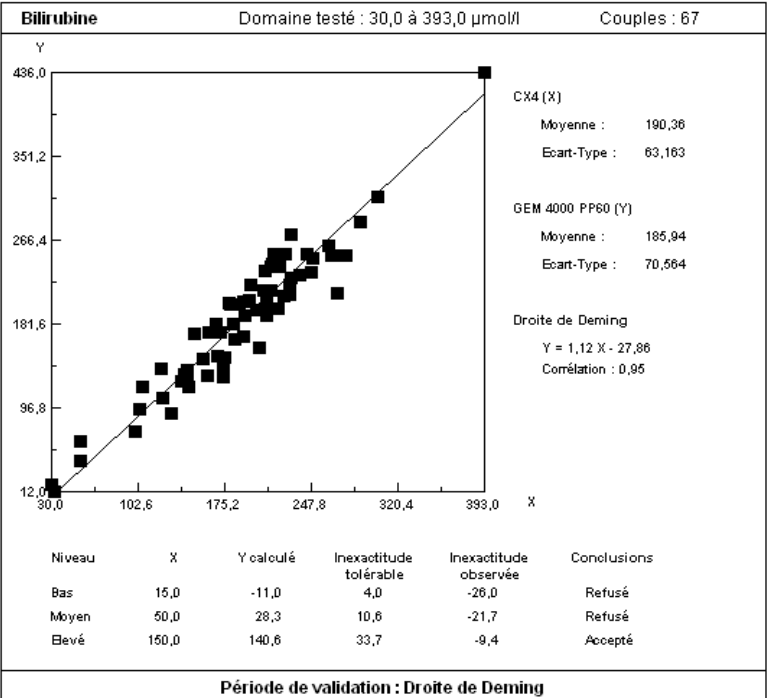
- **Pas de continuité ni de coordination des pratiques** en néonatalogie entre les TROD (Btc), les EBMD (BT) et les dosages de laboratoire(BT)
- **Confirmation des TROD** avant décision thérapeutique non réalisée ou non connue
- **Comparabilité Btc-BT** non évaluée avec risque d'erreur d'interprétation des résultats



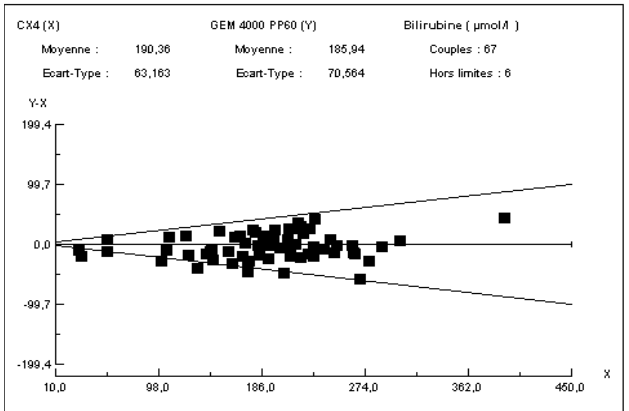
Etude CNRHP – Comparabilité EBMD – LBM

Utilisation du GEM 4000 – CO-oxymètre délocalisé maternité

Total bilirubin assay using GEM Premier 4000: promising results for jaundice diagnosis in maternity wards, CPOCT, Boston 2010



Etude de comparaison entre dosage de bilirubine sur le GEM 4000 et celui réalisé au CNRHP par diazotation sur Beckman CX4 CE (méthode raccordée SI)



Performances

- Très bonne précision
- Très bonne comparabilité
- Praticabilité excellente

Qualité

- Connexion informatique performante avec identitovigilance et assurance qualité intégrée
- Gestion des compétences des opérateurs
- Accréditation 22870 – Maitrise des risques

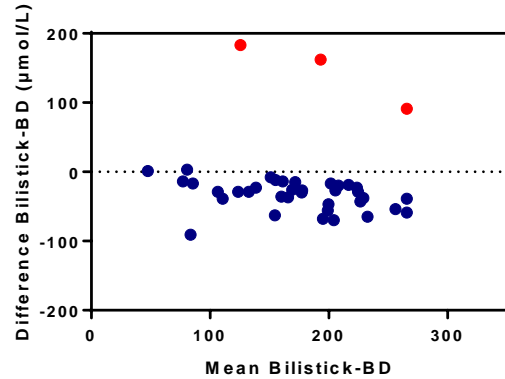
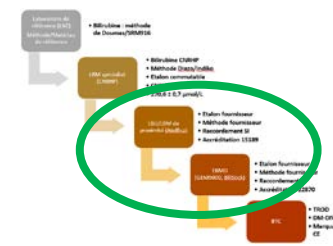
Les automates délocalisés de GDS/électrolytes qui utilisent la CO-oxymétrie pour mesurer la bilirubine sur sang total sont très précis et exacts et permettent d'obtenir des valeurs fiables immédiatement en salle de naissance. Ils peuvent servir à la fois pour le **diagnostic d'hypoxie fœtale et pour la confirmation de la BTc.**

Autres avantages

- Utilisation mixte avec évaluation hypoxie fœtale (scalp + sang cordon)

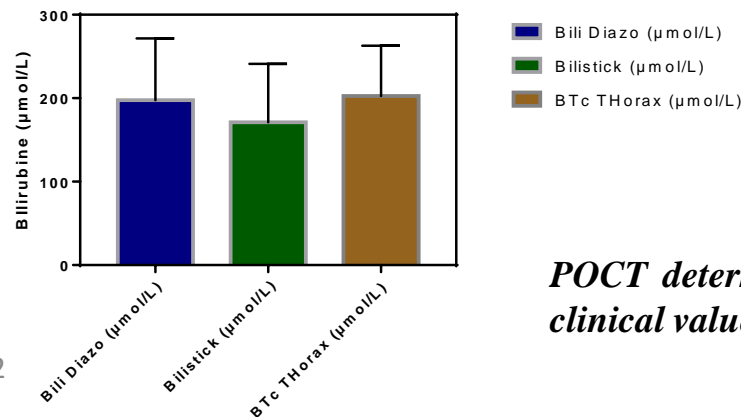
Etude CNRHP – Comparabilité EBMD – LBM

Utilisation du BiliStick® sur sang capillaire



#	Bilistick	Reference	Bias	Bias%	Acceptable limit (%)	Conclusion
1	251	261	-10	-3,8	15	Accepted
2	156	184	-28	-15,2		Rejected
3	316	339,5	-23,5	-6,9		Accepted
4	171	184,5	-13,5	-7,3		Accepted
5	332	338	-6	-1,8		Accepted
6	253	260,7	-7,7	-3,0		Accepted
Mean	246,5	261,3	-14,8	-6,3		
SD	72,2	69,1	9,0	4,9		

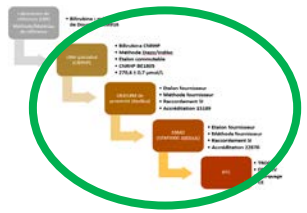
- **Précision correcte** en contexte EBMD : CV<6% à 2 niveaux (200 et 270 µmol/L)
- **Comparabilité EBMD** sang total/LBM plasma globalement acceptable mais **sous estimation moyenne de 20 µmol/L** vs valeur attendue LBM
- **Comparabilité avec BTc thorax** : sous estimation moyenne de 20 µmol/L vs. valeur mesurée BTc. BiliStick® ne peut être utilisé pour confirmer BTc.
- **Interférence importante de l'hémolyse** mais bonne détection par le BiliStick® dans 5 cas sur 6. Ne pas utiliser BiliStick® en cas d'hémolyse.
- **Maitrise des risques par le LBM difficile** sous accréditation ISO 22870 : pas de connexion informatique ni de gestion des opérateurs
- **Moins performant** qu'un CO-Oxymètre intégré dans un automate de GDS comme le GEM
- **Intéressant toutefois** pour des centres ne disposant pas de BTc ou de BTS en urgence



POCT determination of neonatal capillary bilirubinemia using BiliStick®: analytical performances and clinical value, EUROMEDLAB, MUNICH 2022

Pour une optimisation de la prise en charge

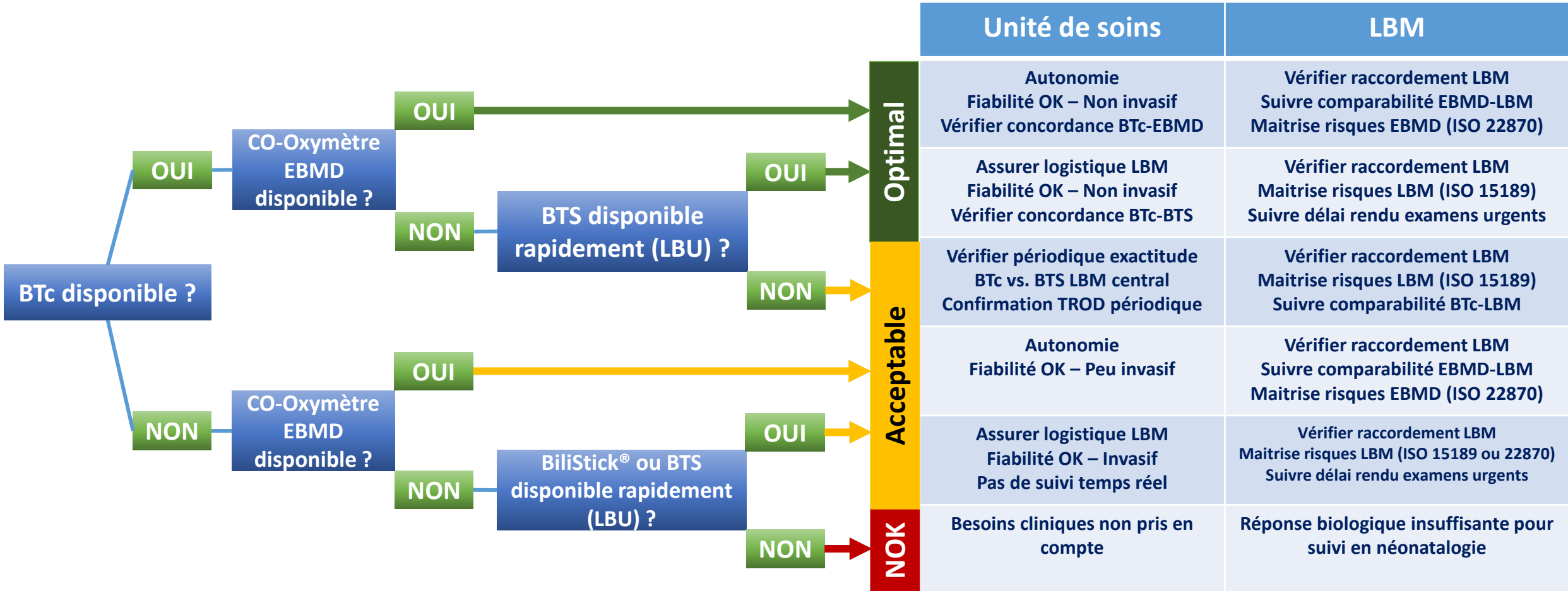
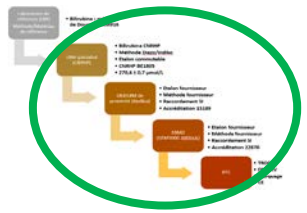
Du bilirubinomètre transcutané jusqu'au laboratoire en passant par les EBMD



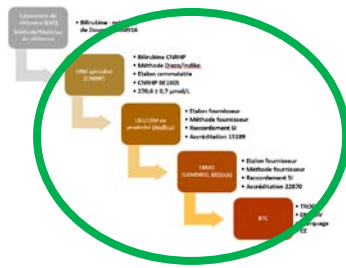
	Dispositif	Avantages	Difficultés
TROD	Bilirubinomètre transcutané	Non invasif Résultats en temps réel	Investissement lourd pour une petite structure
EBMD	CO-oxymètre délocalisé (GEM)	Peu invasif – Résultats fiables Maîtrise des risques optimisée Usage mixte hypoxie sur scalp – cordon	Investissement lourd pour une petite structure Implication du LBM local sur l'accréditation 22870
	Dispositif portatif de mesure photométrique sur sang capillaire (BiliStick®)	Peu invasif Utilisable si pas de BTc ni de CO-oxymètre	Valeurs sous-estimées vs. valeurs attendues Adapter les seuils
EBM	Automate de biochimie d'urgence/proximité	Résultats fiables Raccordement SI (accréditation 15189)	Invasif Logistique difficile Différences inter-techniques Délais trop longs pour suivi temps réel

Pour une optimisation de la prise en charge

Du bilirubinomètre transcutané jusqu'au laboratoire en passant par les EBMD



Conclusions



- **Suivi de l'ictère néonatal important aujourd'hui**
 - ✓ Résurgence ictère + raccourcissement délais séjours
 - ✓ Eloignement des plateaux techniques des LBM
 - ✓ Discordances analytiques avec risques d'interprétation erronée ou retardée
- **Nécessaire collaboration clinicobiologique efficace**
 - ✓ Selon contexte géographique et fonctionnel, discussion pour optimiser le processus de mesure de la bilirubine néonatale
 - ✓ Utiliser les solutions technologiques disponibles en EBM – EBMD – TROD
 - ✓ Maitriser les risques grâce à un SMQ adapté géré par le LBM

Remerciements

DMU BioGeM (Pr R. LEVY)

LBM EST PARISIEN (Dr M. VAUBOURDOLLE)

UF de biologie du CNRHP

Techniciens / réceptionnistes / secrétaires / ingénieurs /cadre

Equipe des biologistes : Dr C. TOLY-NDOUR, Dr S. HUGUET-JACQUOT, Dr H. DELABY, Dr F. KHETTAB, Dr N. BOUTARFA, Dr R. MESSINE, Dr J. BEAUD, Dr J. BABINET, Dr R. PETERMANN

LBU Saint-Antoine : techniciens et biologistes

DMU ORYGINE (Pr J-M. JOUANNIC)

UF clinique du CNRHP (Pr J-M. JOUANNIC)

Permanence médicale du CNRHP

Infirmières

Pédiatres : Dr M-G. GUILLEMIN, Dr N. ABED, Dr J. WIRTH

Obstétriciens : Dr P. MAURICE, Dr L. GUILBAUD, Dr F. DHOMBRES, Dr L. FRANCHINARD

SF coordinateur : B. LAFON

Et sans jamais oublier...

Dr Yves BROSSARD

Dr Anne CORTEY

Dr Emeline MAISONNEUVE