

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

Dr Amélie LEMIERE

3^{ème} journées Yves BROSSARD - Hémobiologie fœtale et néonatale

Paris 2022

INTRODUCTION

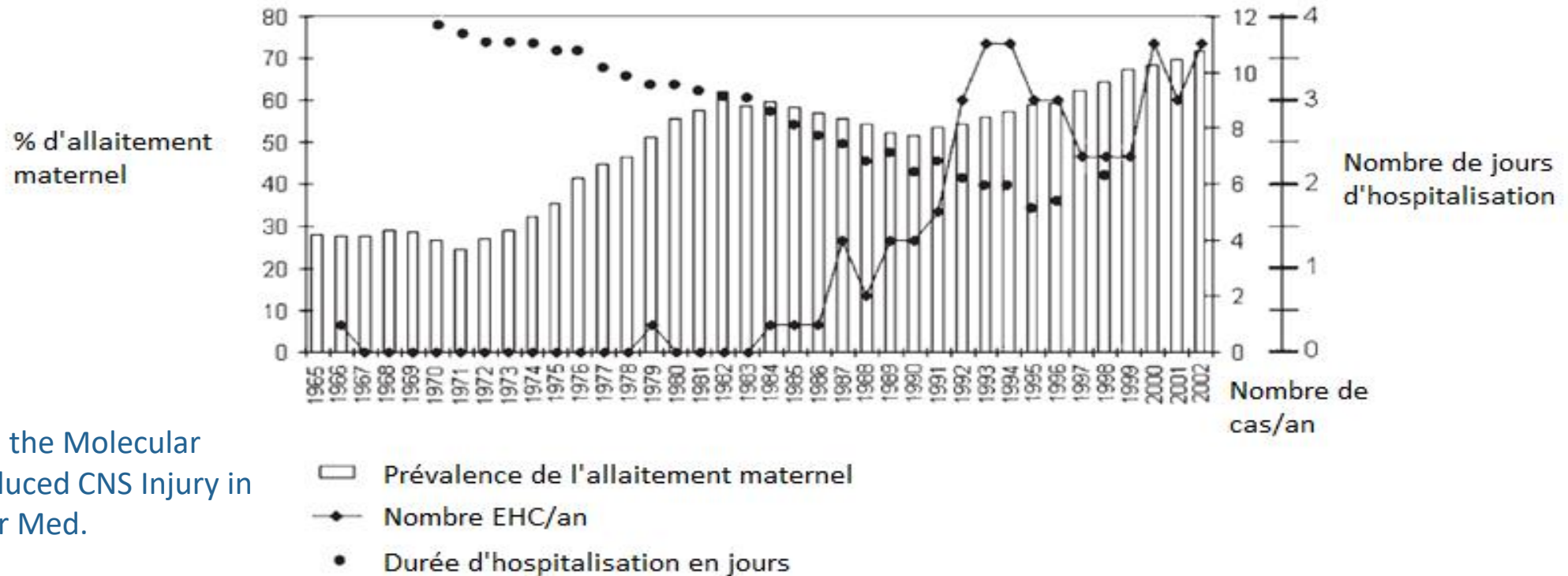




Risque de l'hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale sévère = NEUROTOXICITE



EHA et EHC sont toujours un problème d'actualité...



Watchko JF. Kernicterus and the Molecular Mechanisms of Bilirubin-Induced CNS Injury in Newborns. *Neuro Molecular Med.* 2006;8(4):513-30



Technique la plus **efficace** pour diminuer **rapidement** la bilirubinémie



Traitement de **première ligne** de l'EHA



Traitement de dernier recours en cas d'**échec des autres thérapeutiques**



Reste **indispensable** et parfois **inévitabile**

L'EXSANGUINO-TRANSFUSION



L'EST est devenue **rare** depuis l'avènement de la photothérapie intensive



Procédure avec des **complications** fréquentes et parfois **sévères**



Mortalité non négligeable de 0,5 à 3,2% selon les études



Intérêt de maintenir notre **expertise**

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
Jackson JC. Adverse Events Associated With Exchange Transfusion in Healthy and Ill Newborns. PEDIATRICS. 1 mai 1997;99(5):e7-e7

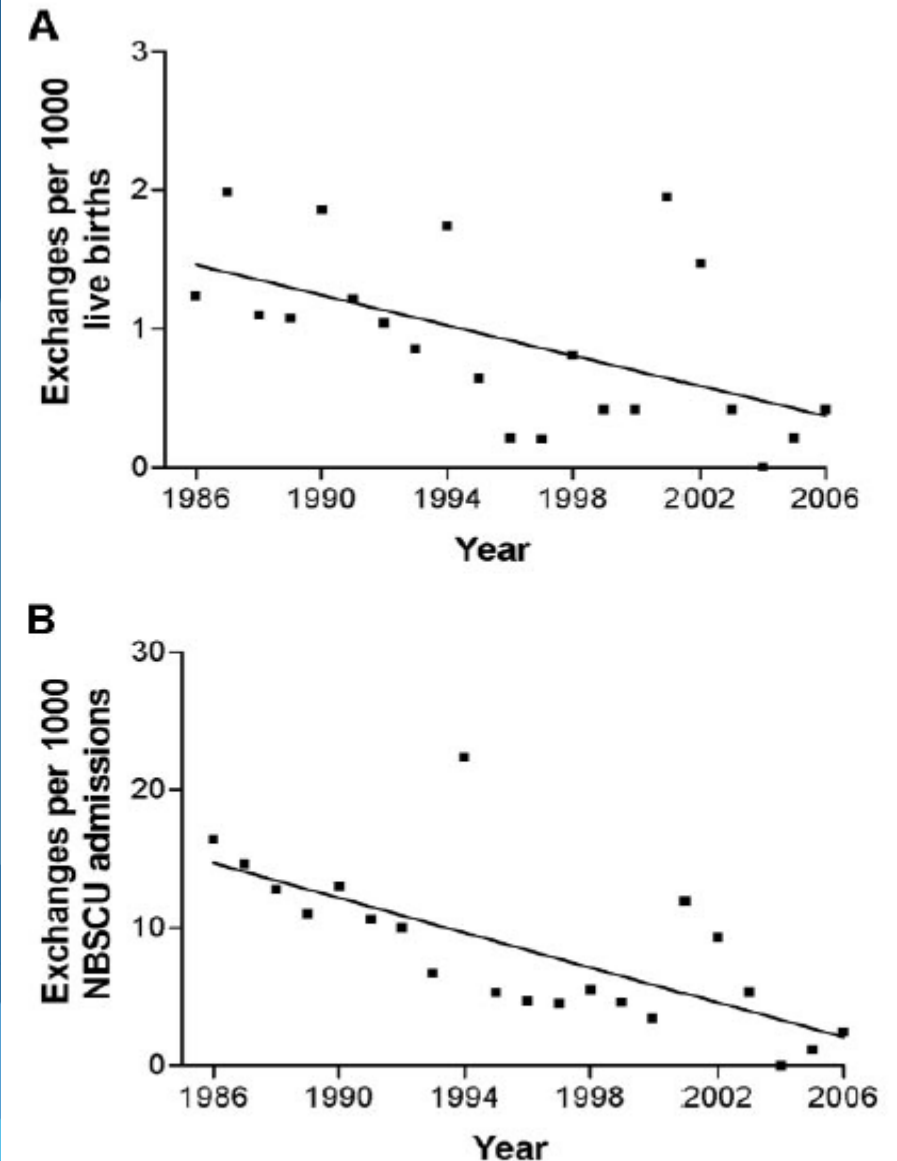


FIGURE 1
Exchange transfusions at YNHH. A, Exchange transfusions in inborn neonates per 1000 live births at YNHH: 1986–2006 ($r^2 = 0.30$; $P = .010$). B, Exchange transfusions in inborn and outborn neonates per 1000 NBSCU admissions at YNHH: 1986–2006 ($r^2 = 0.49$; $P < .001$).

ETUDE



OBJECTIFS

- ▶ Etat des lieux de la pratique des exsanguino-transfusions néonatales en France
- ▶ Etudier les protocoles guidant cette procédure



MATERIEL ET METHODES

- ▶ Etude des pratiques professionnelles à type d'enquête de pratique
- ▶ Rétrospective, multicentrique
- ▶ Questionnaire :
 - 20 questions : activité générale des centres et activité en matière d'EST de 2012 à 2017, mise en œuvre des EST
 - Adressé aux **maternités de niveaux III en France**
 - Distribution et recueil de **janvier 2018 à mars 2019**
- ▶ Analyse statistique par **modèle quasi-poisson et fonction de lien log**



MATERIEL ET METHODES

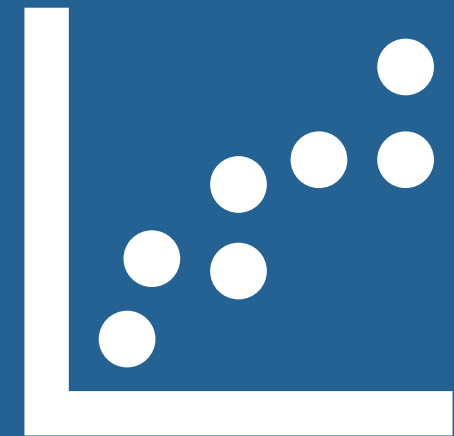
- ▶ Etude les **protocoles** fournis avec les questionnaires
- ▶ Comparaison aux **recommandations HAS 2014 et SFN 2016** sur différents points



Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues, argumentaire : produits, indications, alternatives en néonatalogie. 2014.

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.

RESULTATS DU QUESTIONNAIRE



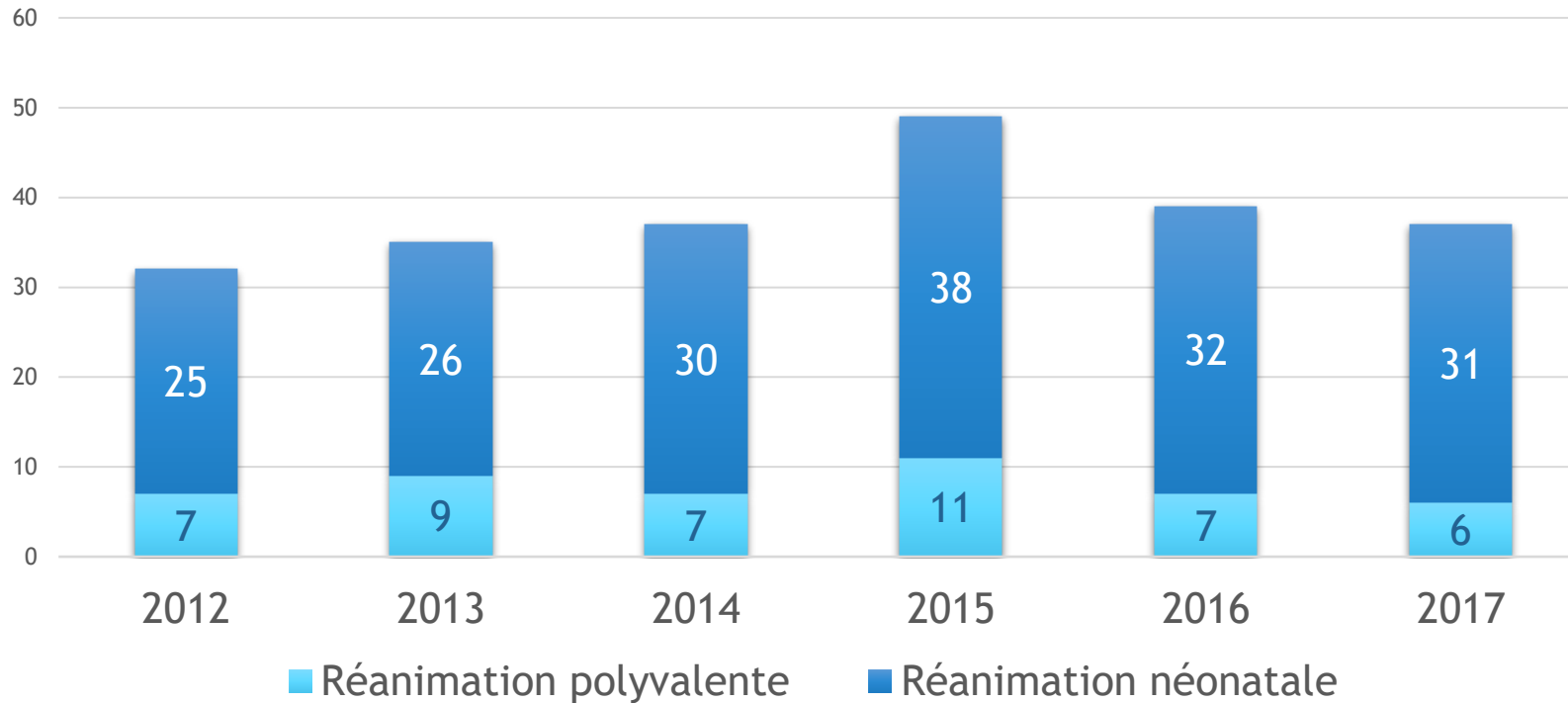
Epidémiologie des EST



Incidence

- ▶ **229 EST** réalisées sur 6 ans
- ▶ Incidence moyenne de **38,2 EST/an** dans les maternité de niveau III

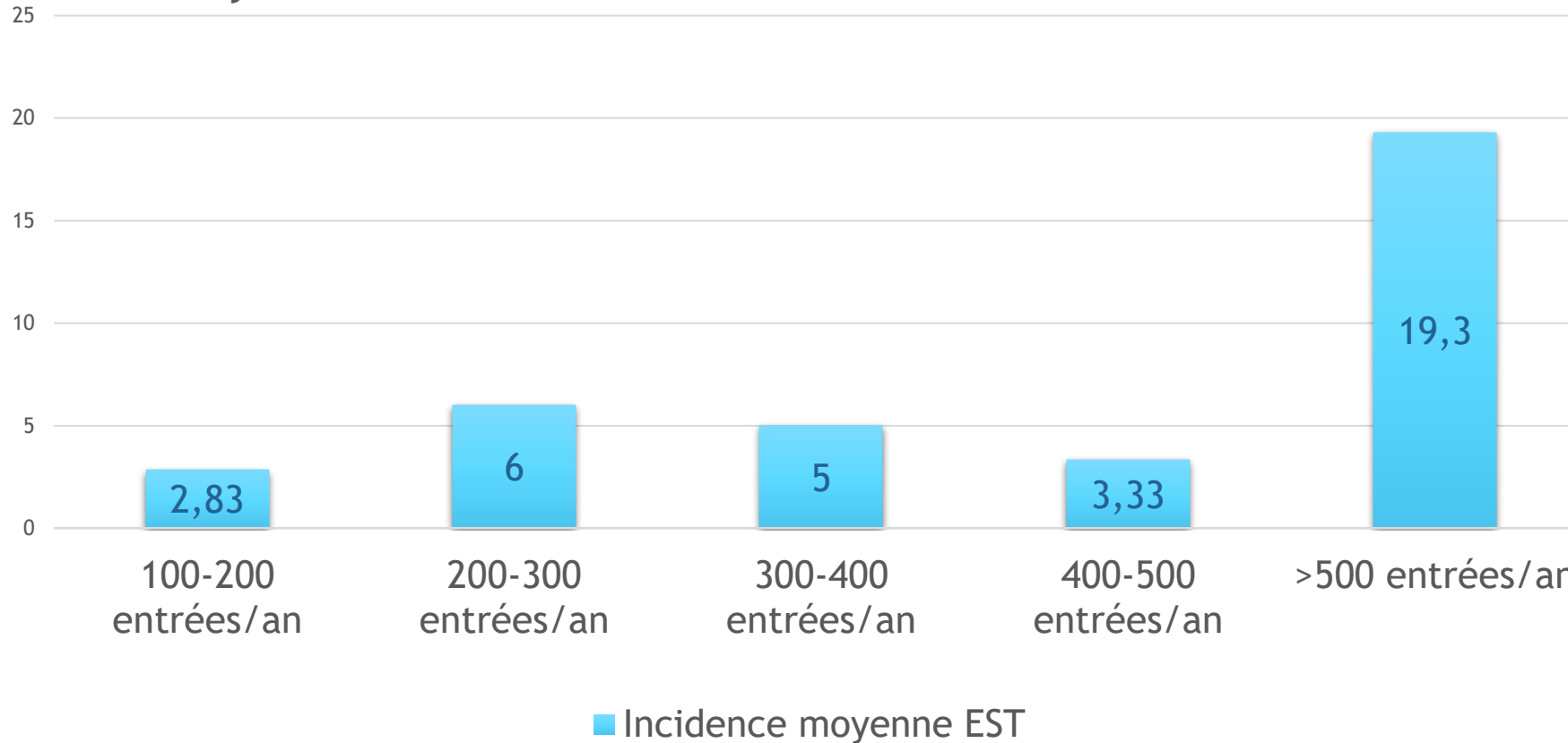
Nombre EST



Modèle linéaire à distribution quasi-poisson et fonction de lien log : augmentation de 5% par an du nombre d'EST (IC95% [-1% à +12%], $p=0,11$)

Incidence

Nombre moyen EST/an

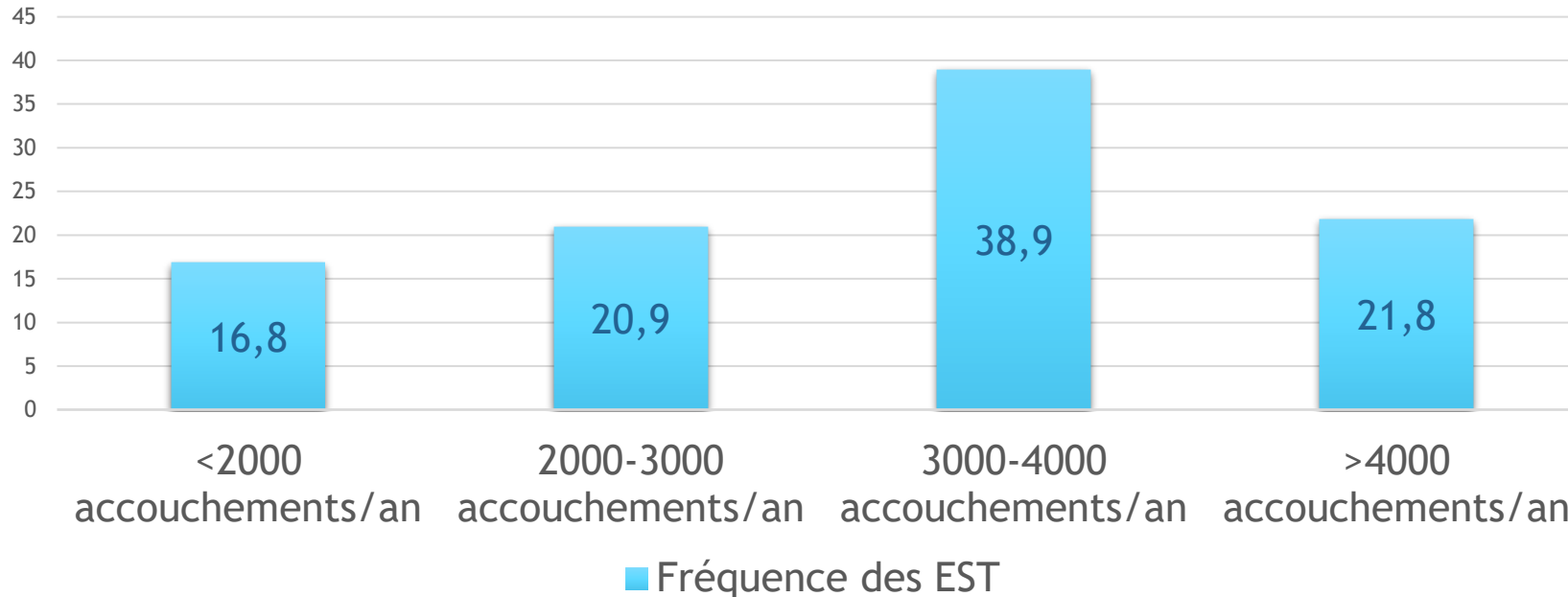


Modèle quasi-poisson : pas de lien significatif entre taux EST/nb entrées en réanimation et le nb entrées en réanimation (IC95% [0,66-1,42], $p=0,24$)

Fréquence

- ▶ 1 EST/435 entrées en réanimation, tous types de réanimation confondus
- ▶ 28,1 EST/100 000 accouchements

Nb EST/100 000 accouchements

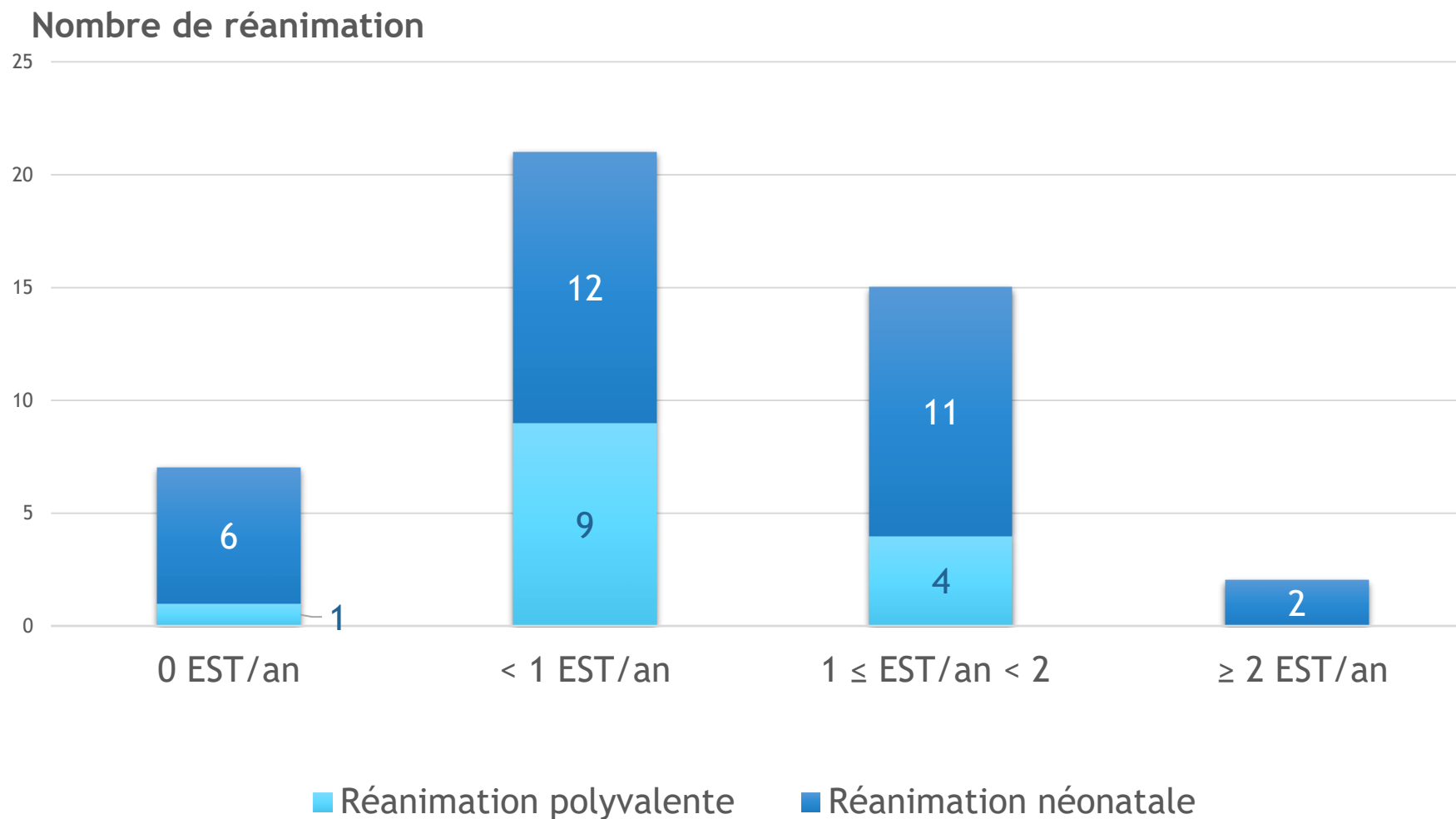


Modèle quasi-poisson : pas de lien significatif entre taux EST/nb accouchements et le nb d'accouchements (IC95% [0,77-3,10], $p=0,24$)

Activité des centres en matière d'EST



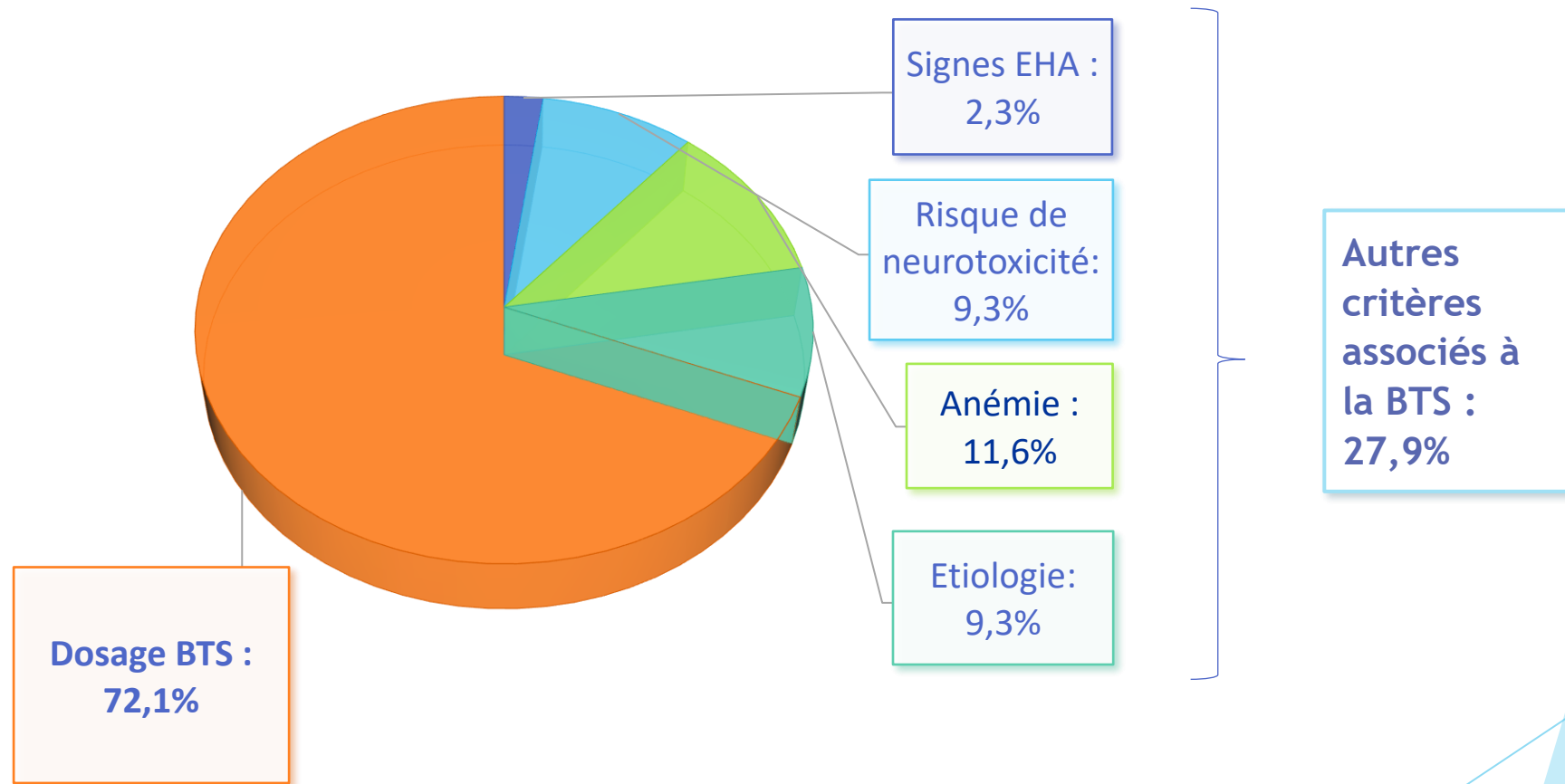
Répartition des réanimations en fonction du nombre moyen d'EST annuelles pratiquées



Mise en œuvre des EST

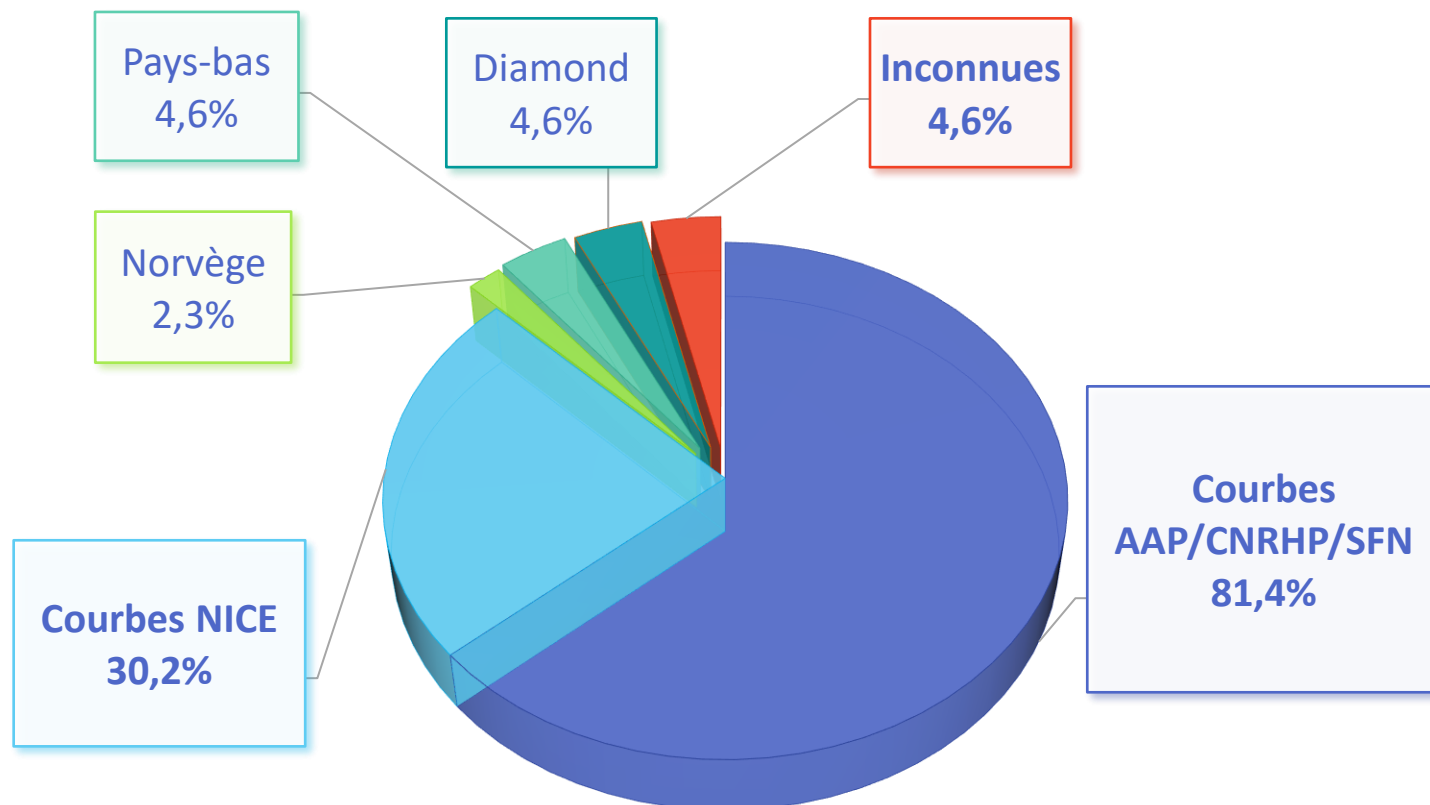


Indication des EST



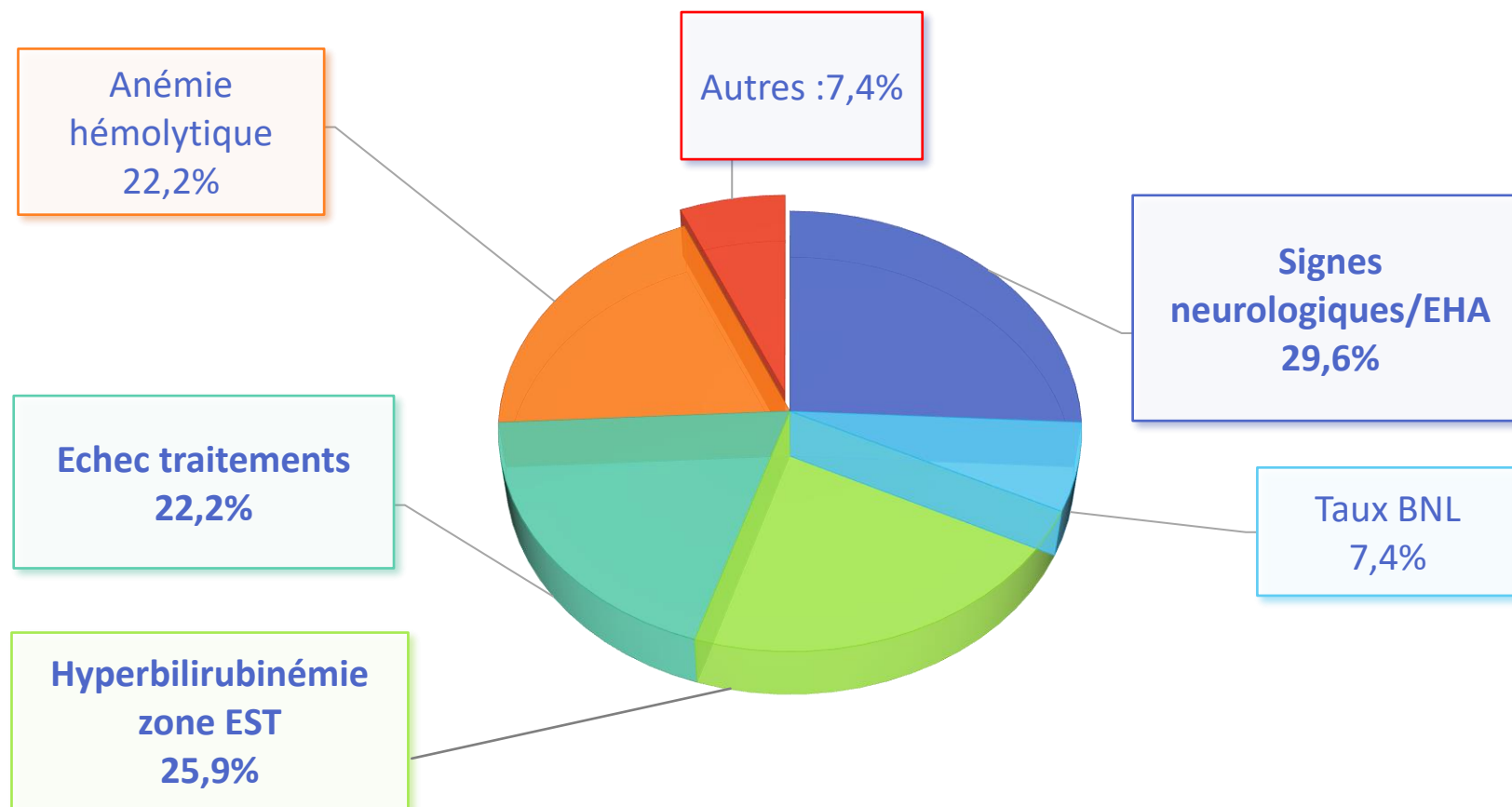
Critères posant l'indication à l'EST dans les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

Courbes de seuil d'indication thérapeutique



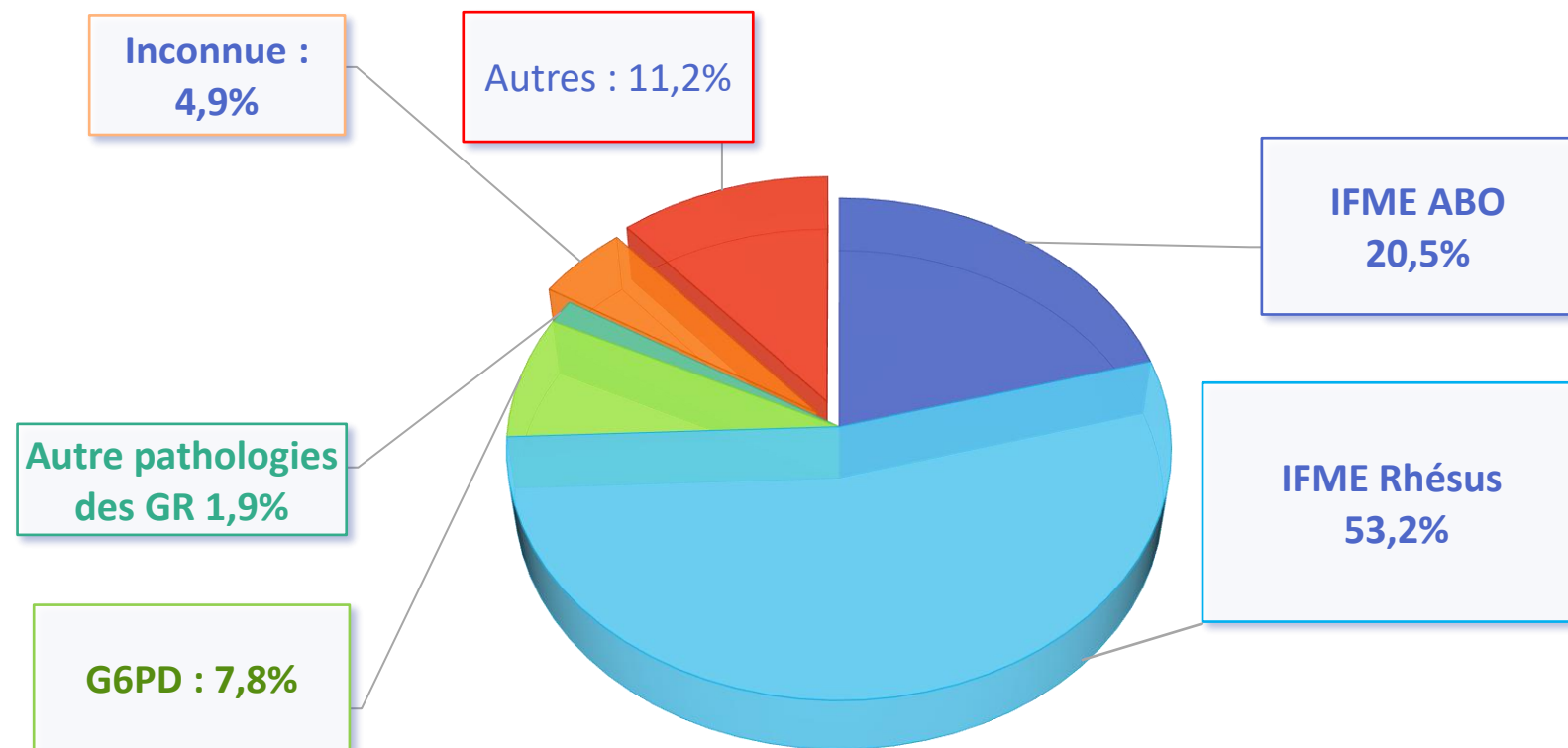
Courbes de seuil d'indication à l'EST utilisées dans les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

Indications formelles à l'EST



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

Pathologies responsables des EST

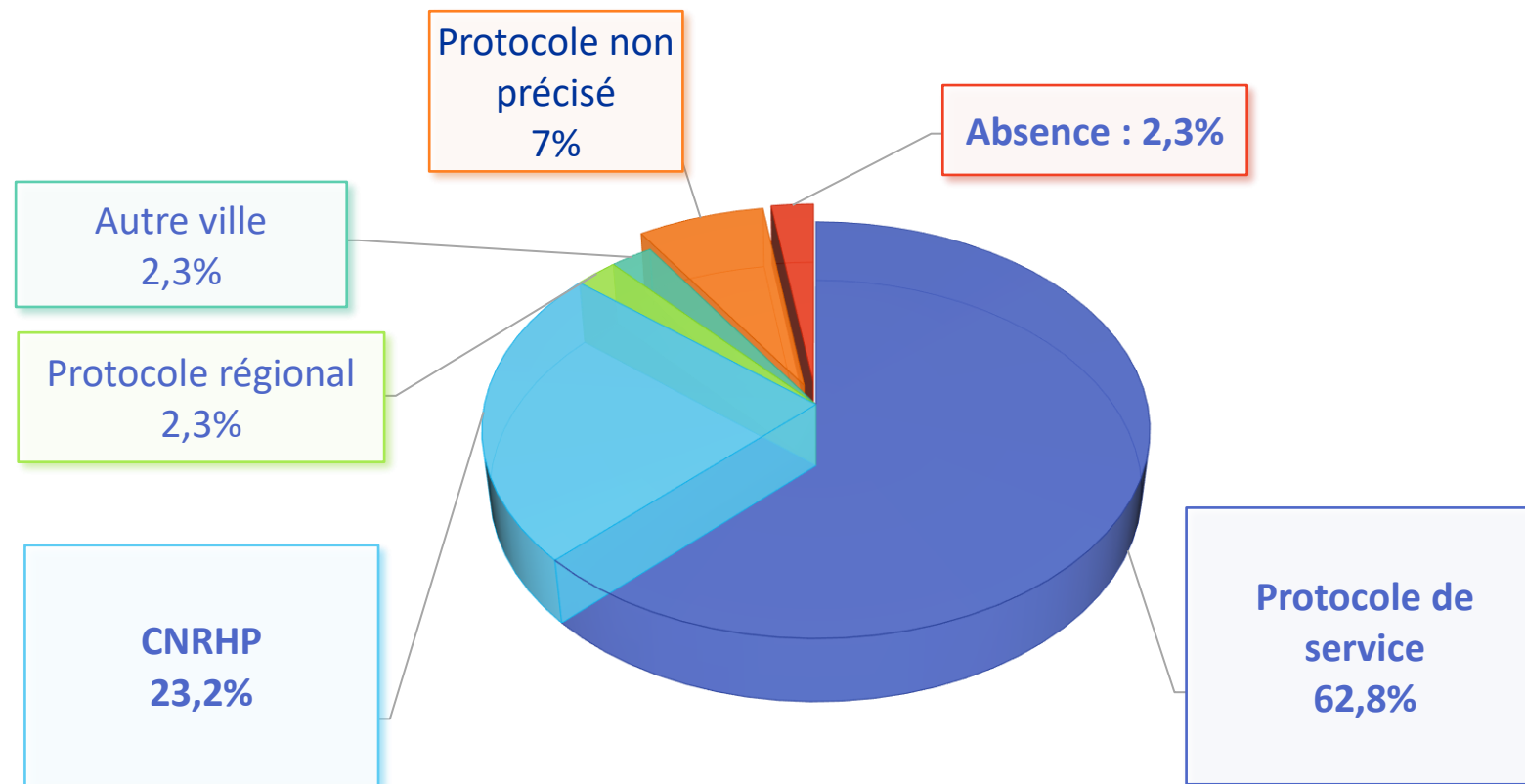


Répartition des pathologies responsables des EST réalisées par les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

Modalités de réalisation des EST



Protocoles utilisés



Protocoles utilisés dans les centres répondeurs pour la réalisation des EST (résultats exprimés en % de réponses).

Procédure



Médecin sénior
(84,1%)



Echanges quasi-
exclusivement
manuels
(97,7%)



Cathéter
veineux
ombilical
(86,4%)

Etablissements Français du Sang



Situés sur le même
site que le centre
réalisant les EST
(83,7%)



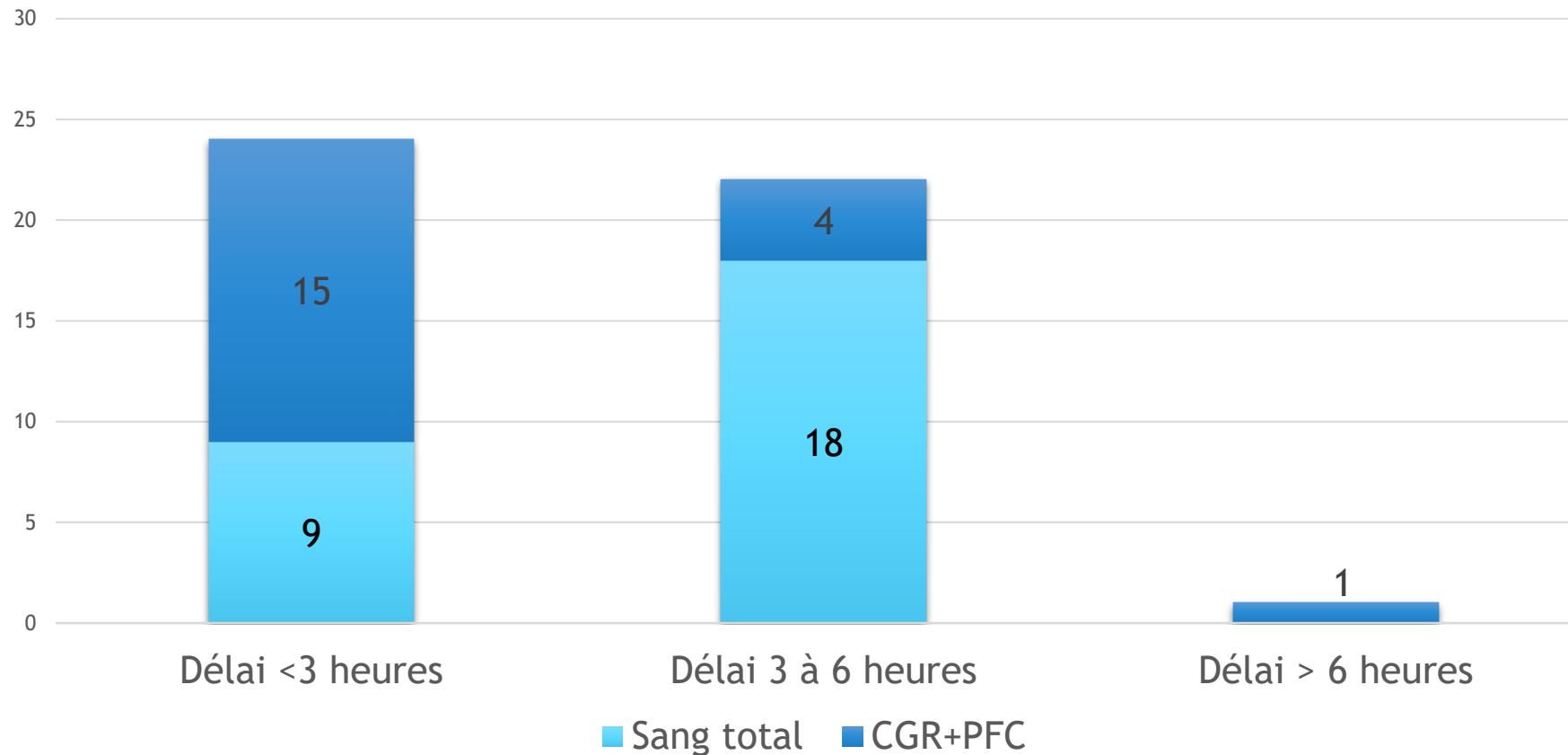
Délivraient
majoritairement du
sang total
(56,8%)



DELAIS et DURÉE

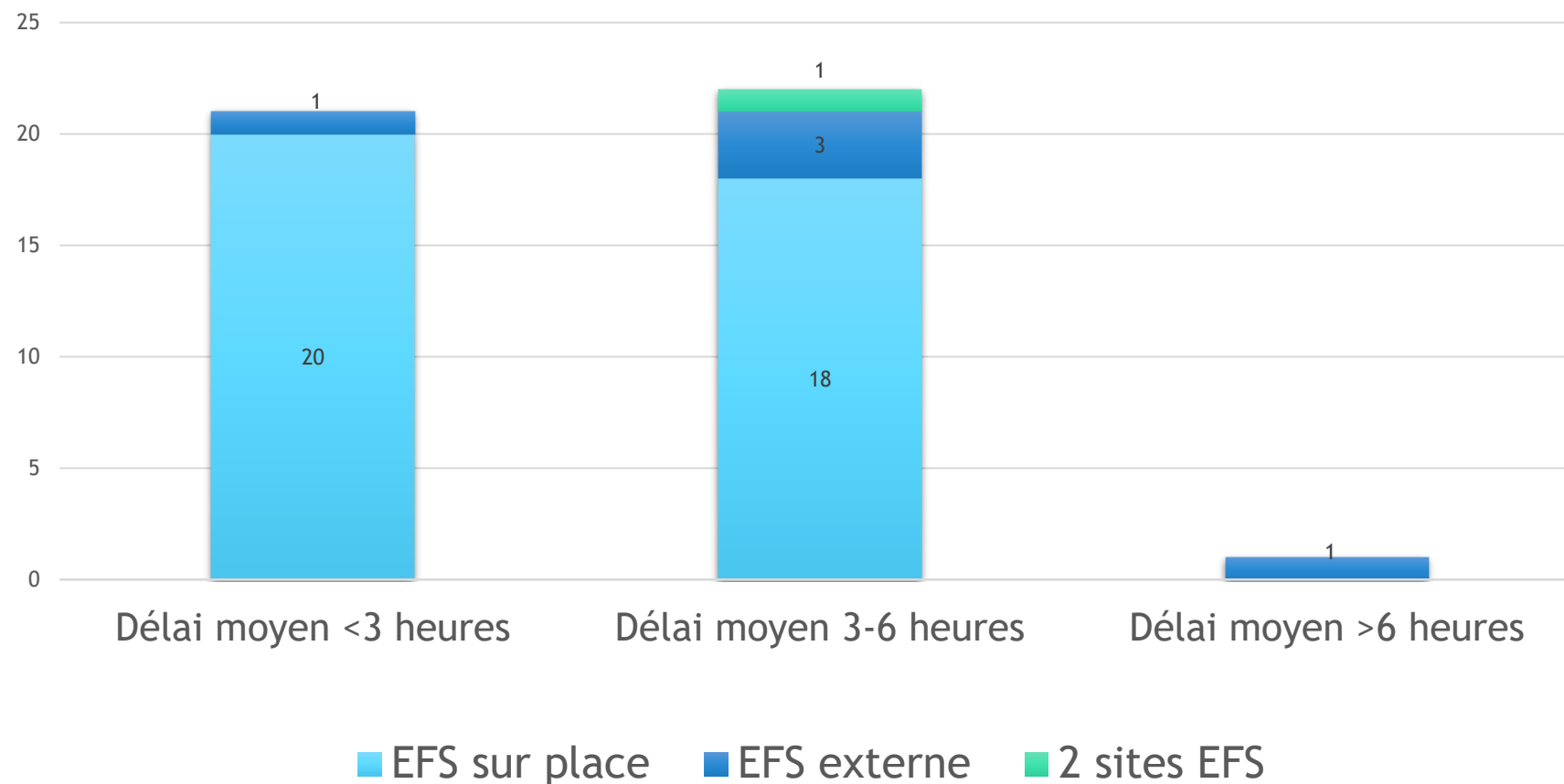
Délai prescription-distribution des PSL

Nombre de centres



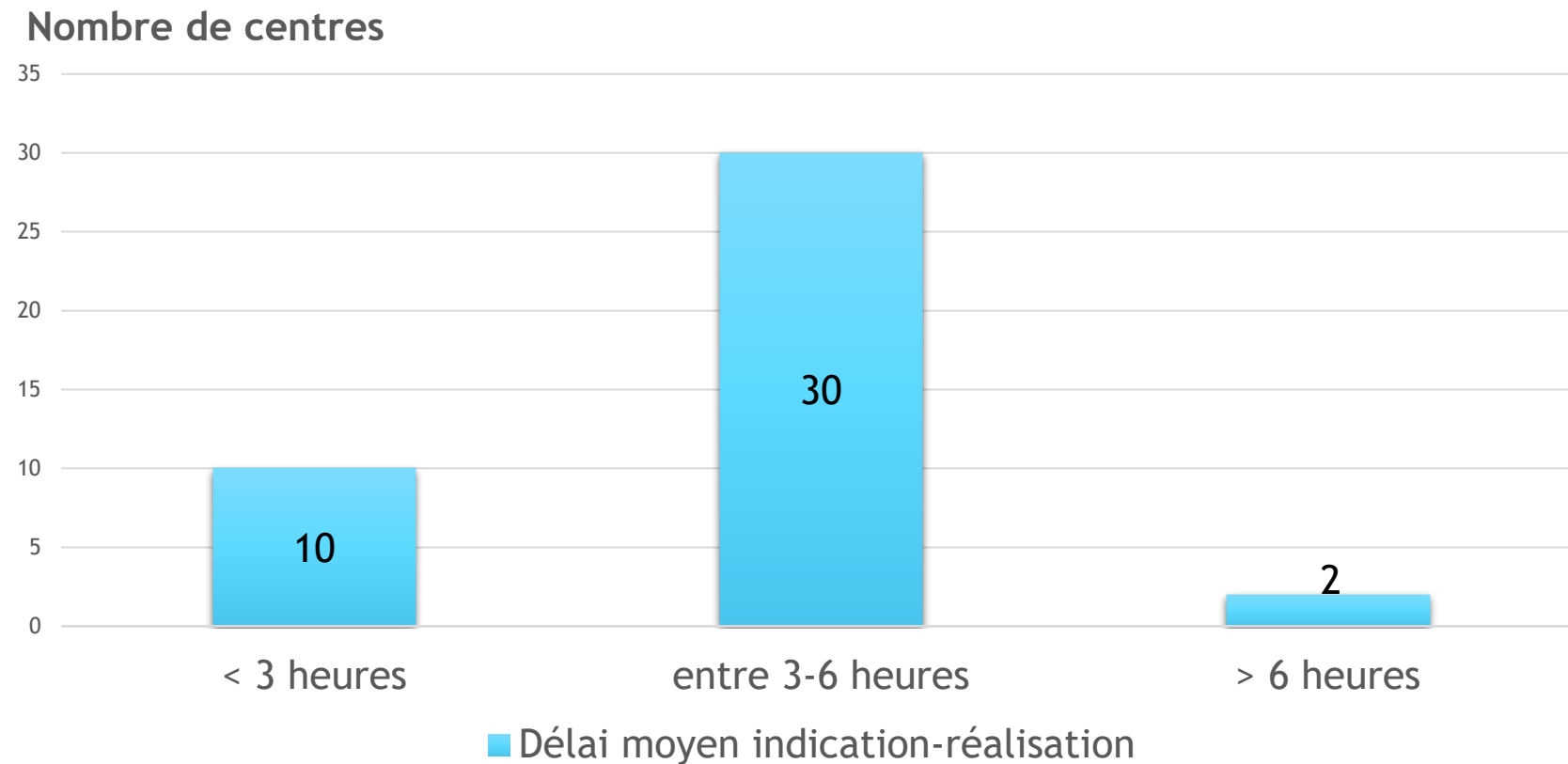
Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction du type de PSL délivré par leur(s) EFS.

Nombre de centres



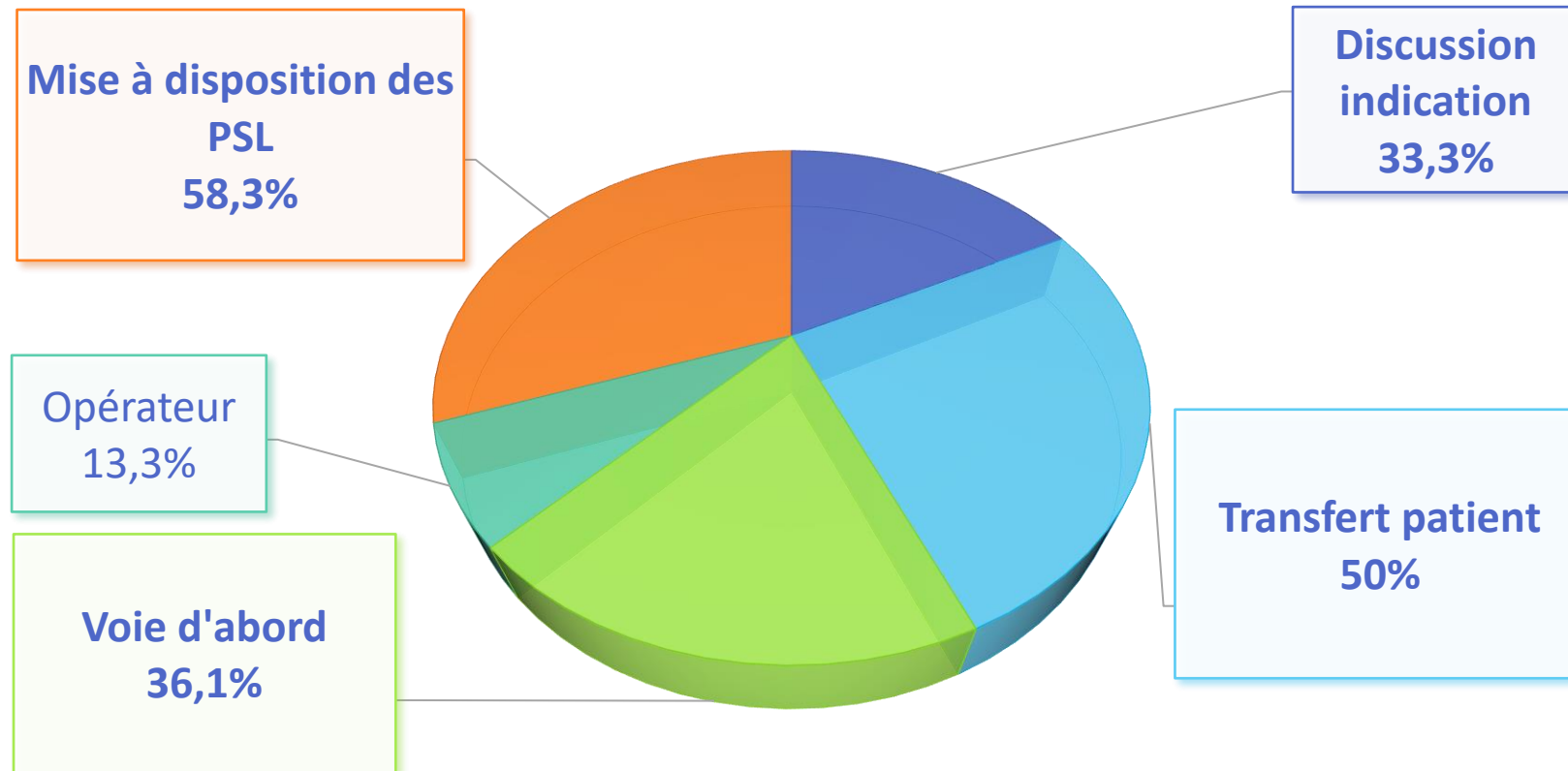
Délai moyen entre prescription et distribution des PSL dans les centres répondeurs en fonction de la situation de leur(s) EFS.

Délai indication-réalisation de l'EST



Délai moyen entre indication et réalisation de l'EST dans les centres répondeurs

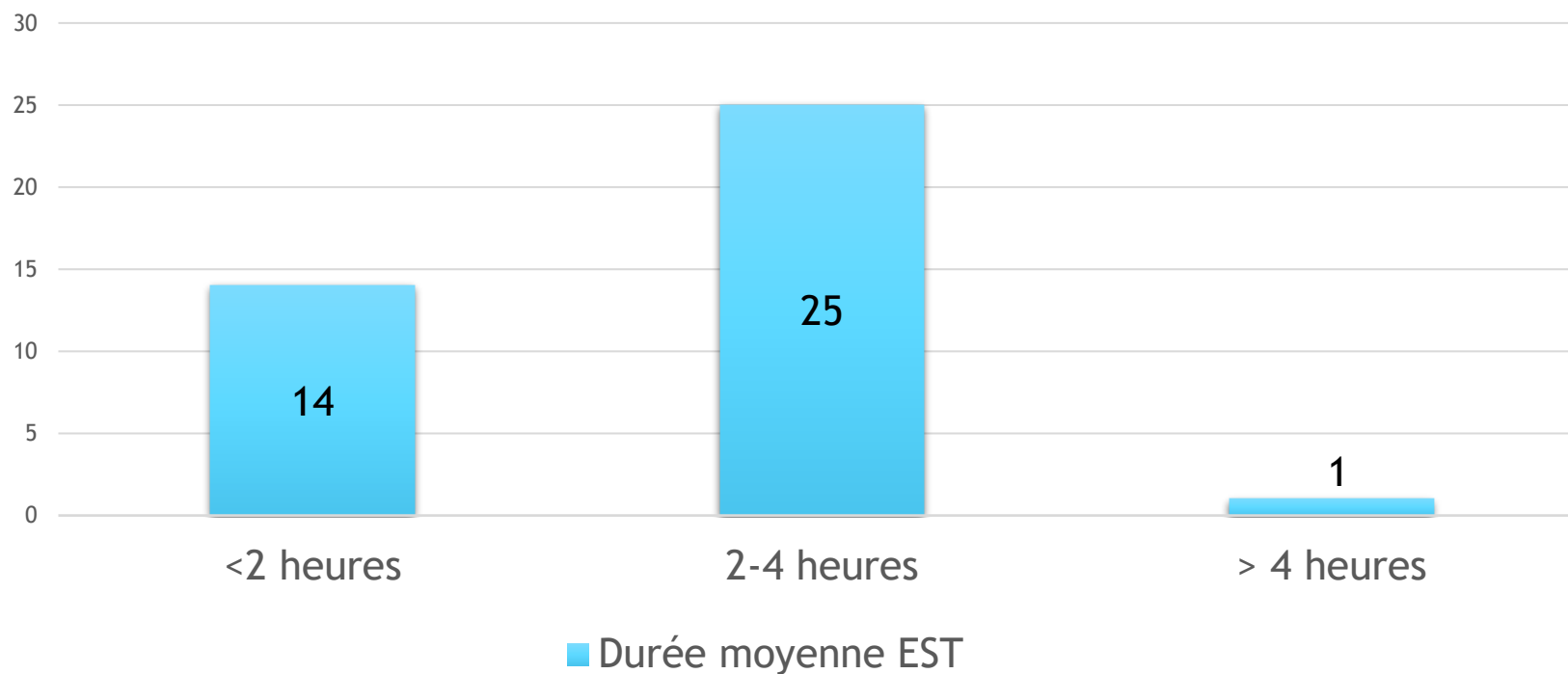
Causes de délai de mise en route allongé



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

Durée moyenne de l'EST

Nombre de centres



Durée moyenne de l'EST (hors pose de voie) dans les centres répondeurs.

ANALYSE DES PROTOCOLES



- ▶ 20 protocoles étudiés et comparés aux recommandations
- ▶ Grande variabilité



Contenu et précision

Bilan étiologique
Traitements administrés
Durée de l'échange
Surveillance et suivi



Praticité

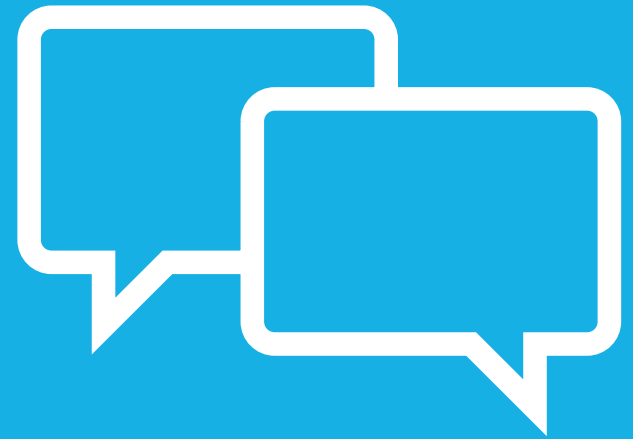
Liste matériel
Schéma du montage
Gestes et étapes



Respect des recommandations

Bilans
Fraîcheur des PSL
Volumes de sang échangés
Durée de l'échange
Posologies

DISCUSSION



Limites de l'étude

Biais de sélection

- **17 non réponders : pas de liste de relance**
 - Concernés → intéressés → réponders
 - Taux de participation = 74%, majorité des grands centres parisiens et de Province

Biais d'information / déclaration

- **Questionnaire long : lassitude**
 - Questions ouvertes limitées, QCM favorisées
 - Moyennes et médianes de taux de réponse >85%

Etiologie ne sont pas toujours bien recherchée

- Pathologies non diagnostiquées
- Suivi ? ... pourtant indispensable

Les indications de l'EST ne sont pas toujours bien identifiées par les pédiatres

- Retard de prise en charge
- Risque d'atteinte neurologique

Anticipation et bonne organisation indispensables

- Retard de mise en route du traitement
- Augmentation du temps de procédure

Procédure avec nombreux détails et éléments techniques

- Risque d'inefficacité
- Risque de complications

EST rares

```
graph TD; A[EST rares] --> B[Difficultés de formation]; B --> C[Expérience des médecins diminue]; C --> D[Complications attendues];
```

Steiner *et al.* 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, estimait la fréquence des EST en 2006 à :

- moins de **0,5 EST/1000 naissances**
- moins de **5 EST/1000 entrées en réanimation**

- Pas de recueil officiel en France

Difficultés de formation

- Médecins séniors et internes
- Diminution des médecins expérimentés
- Pas de technique de simulation

Expérience des médecins diminue

Complications attendues

CONCLUSION





Risques liés à la procédure

Risques liés à l'inexpérience des médecins

Protocoles variables, pas toujours à jour des dernières recommandations

Intérêt de réaliser et diffuser un protocole uniforme au niveau national afin d'assurer sa bonne pratique

Merci de votre attention



PLAN



INTRODUCTION

ETUDE

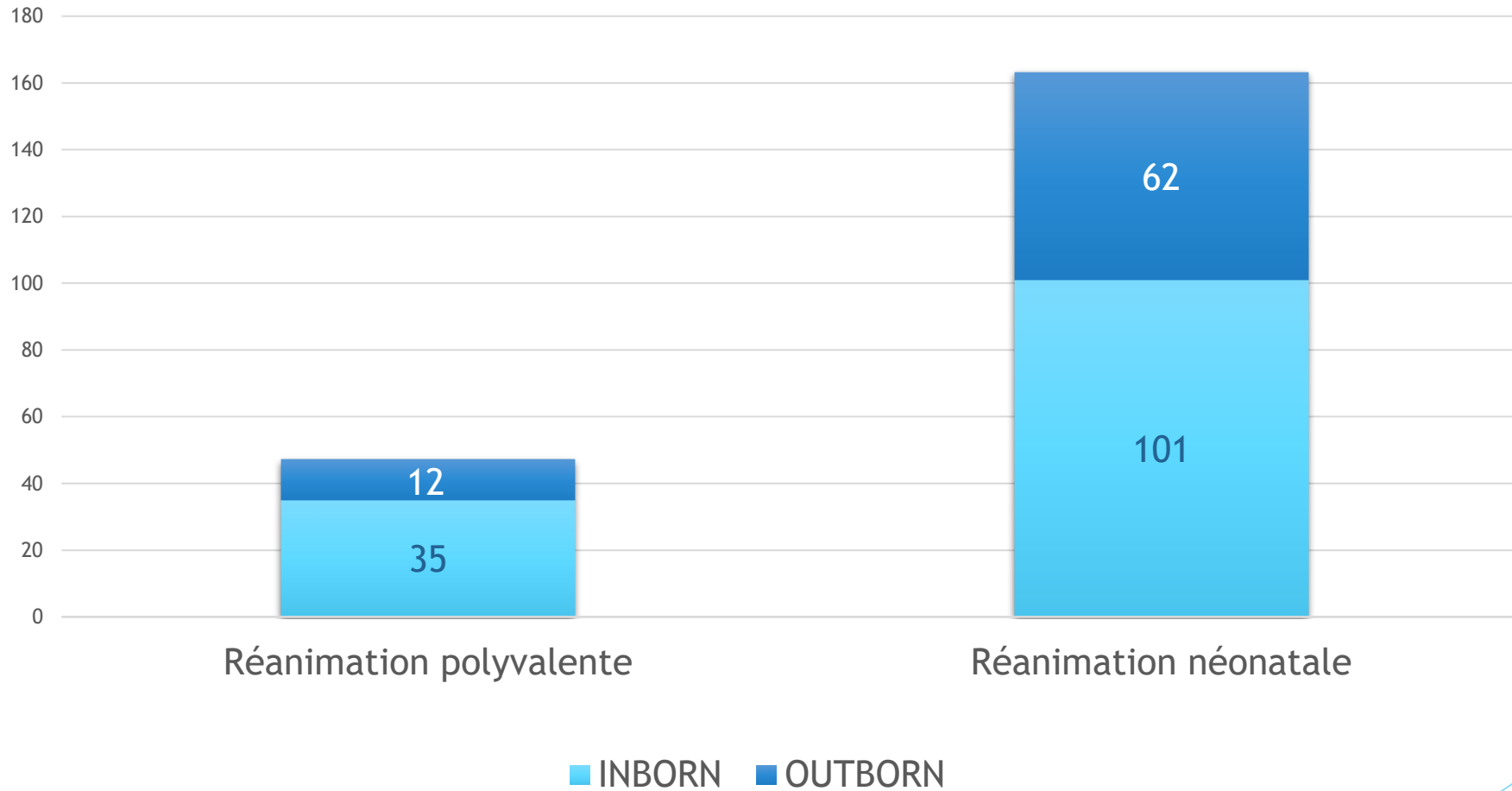
- Objectif
- Matériel et méthodes
- Résultats du questionnaire
- Résultats de l'analyse des protocoles

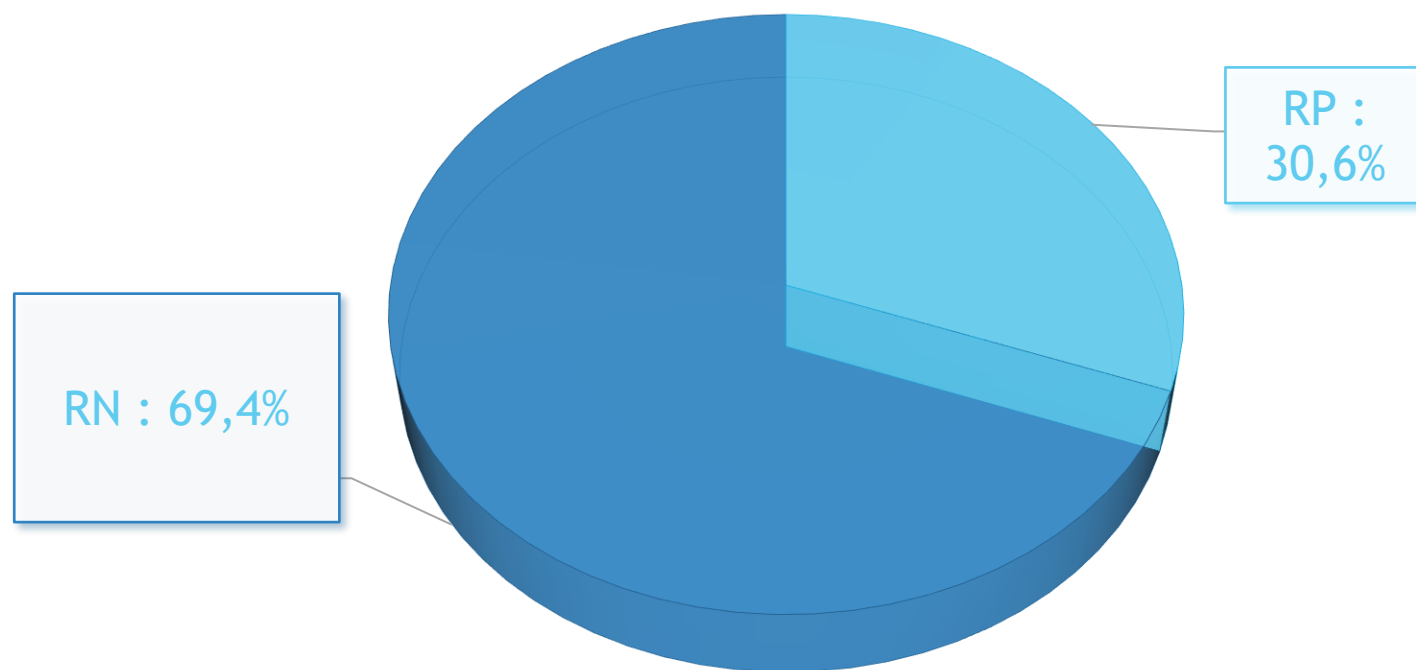
DISCUSSION

CONCLUSION

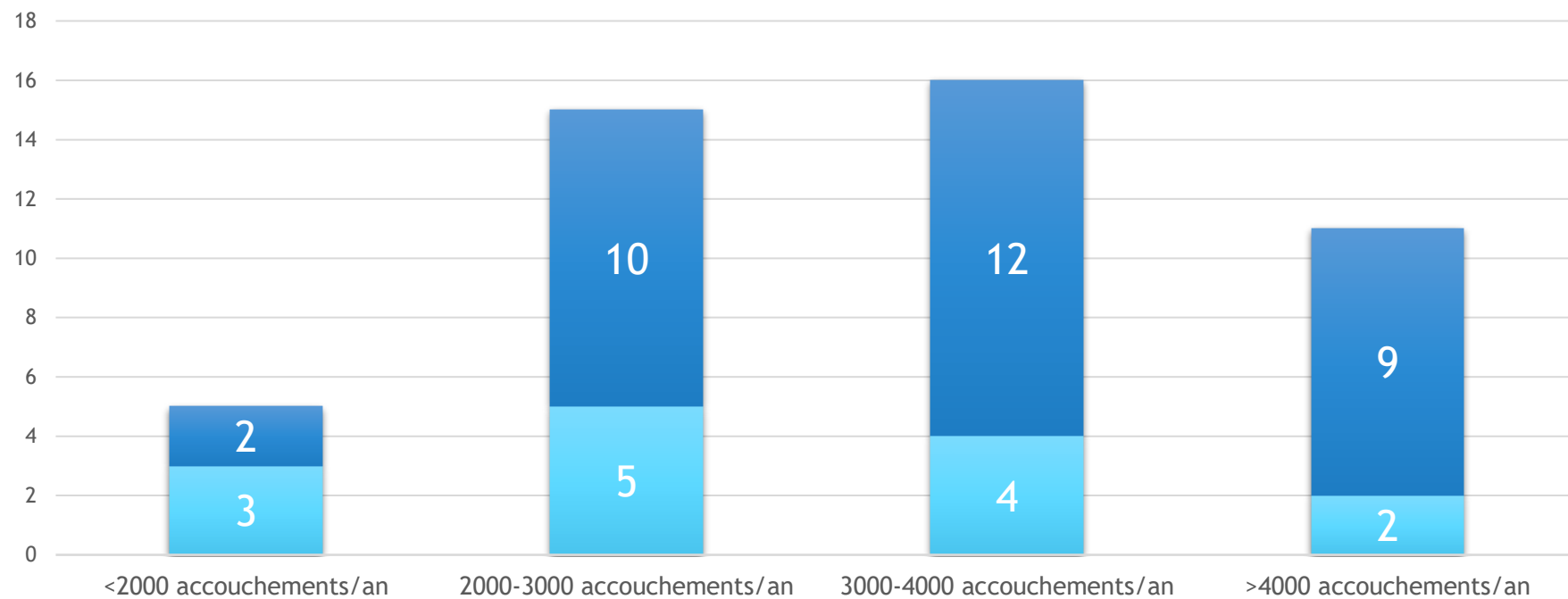
Répartition des EST INBORN et OUTBORN en fonction du type de réanimation.

Nombre d'EST





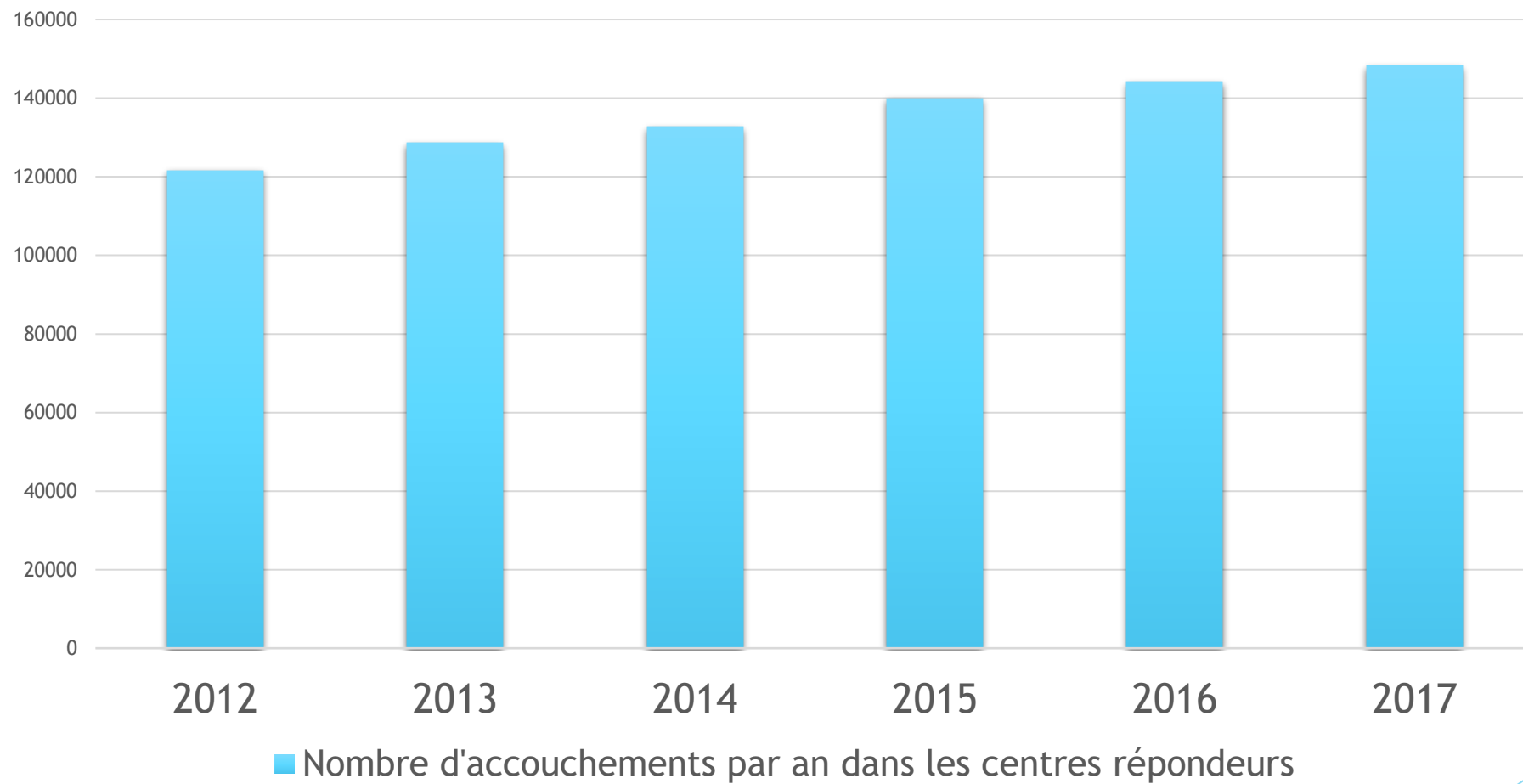
Nombre de centres



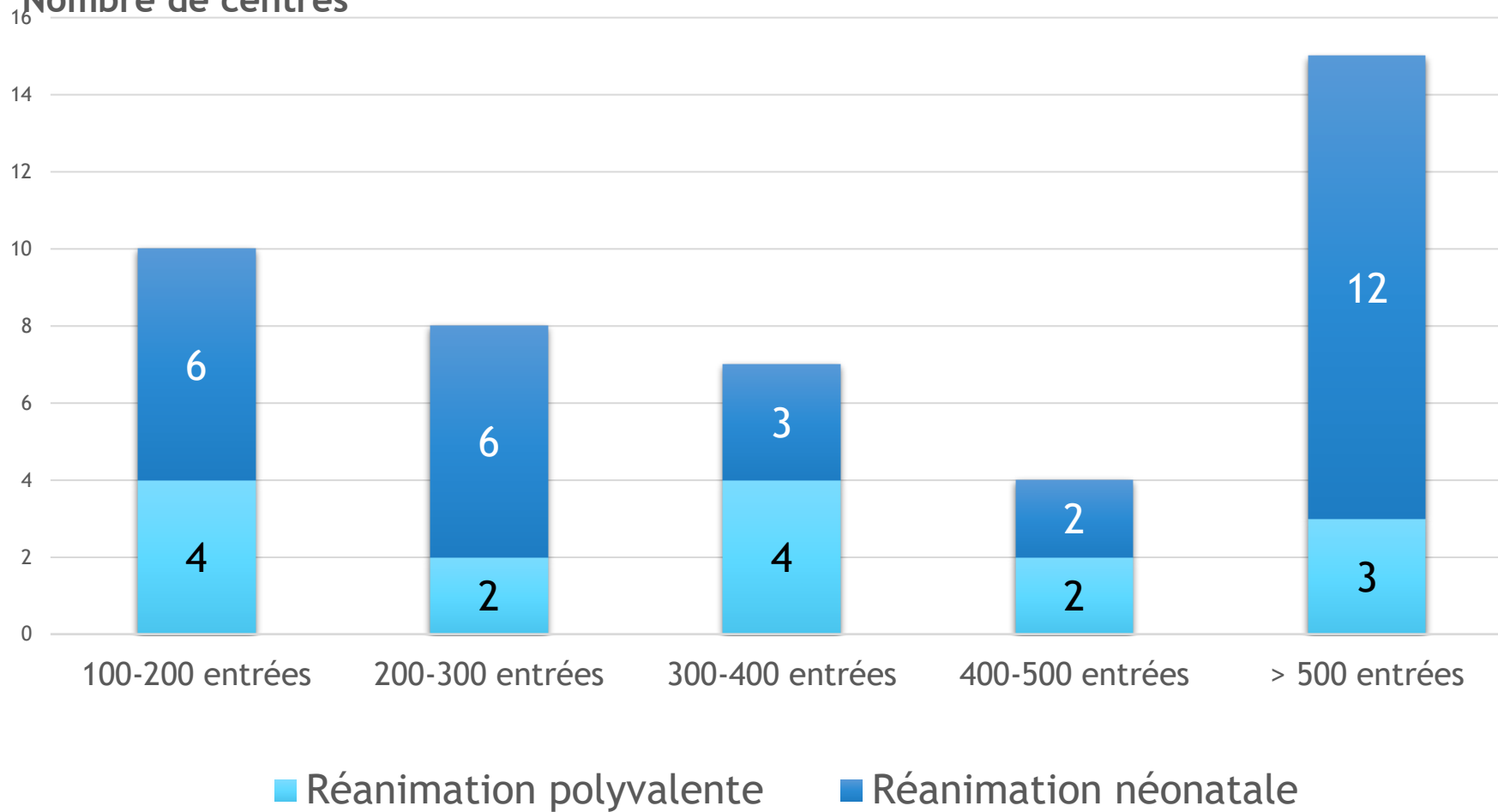
■ Réanimation polyvalente

■ Réanimation néonatale

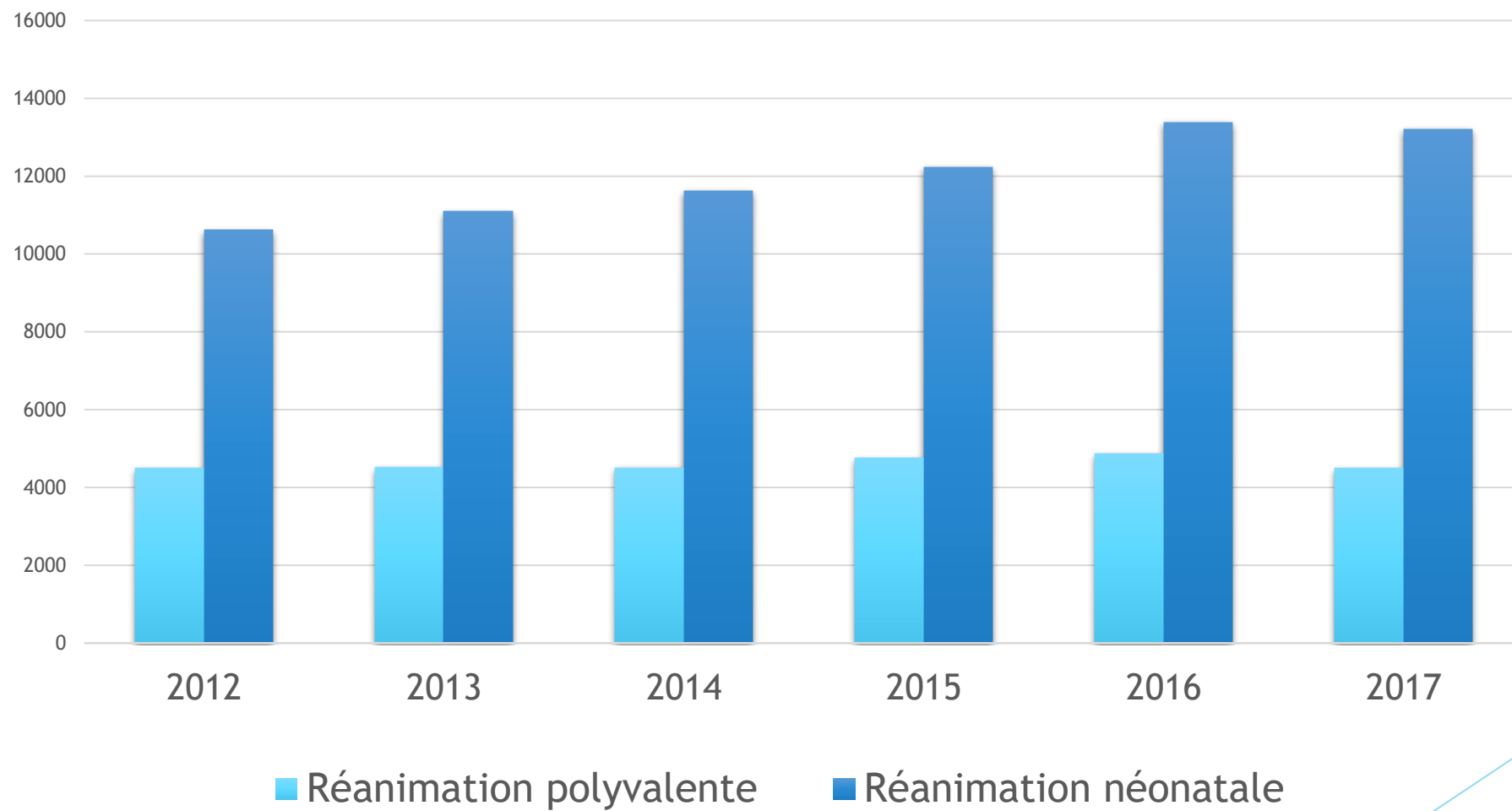
Nombre d'accouchements



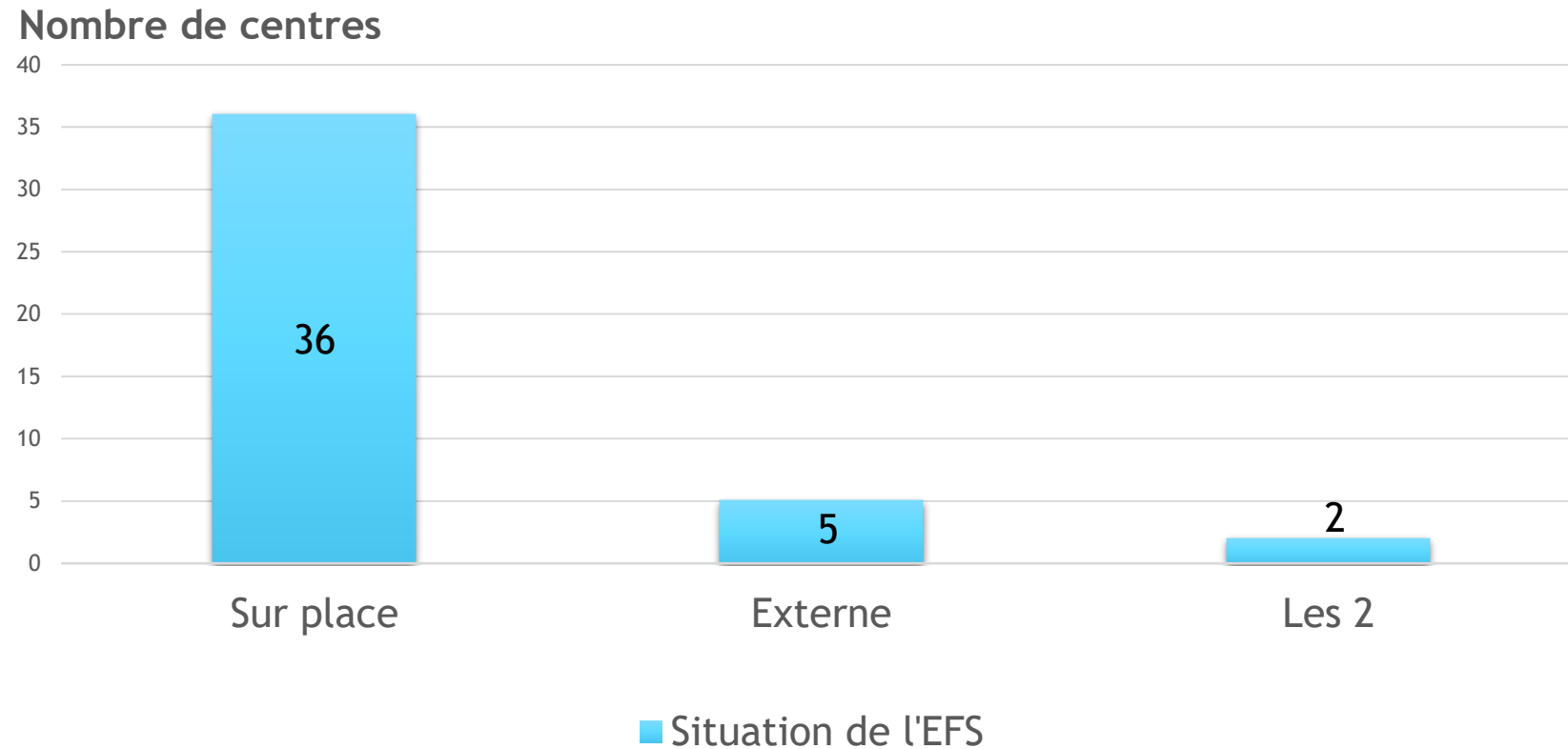
Nombre de centres



Nombre d'entrées

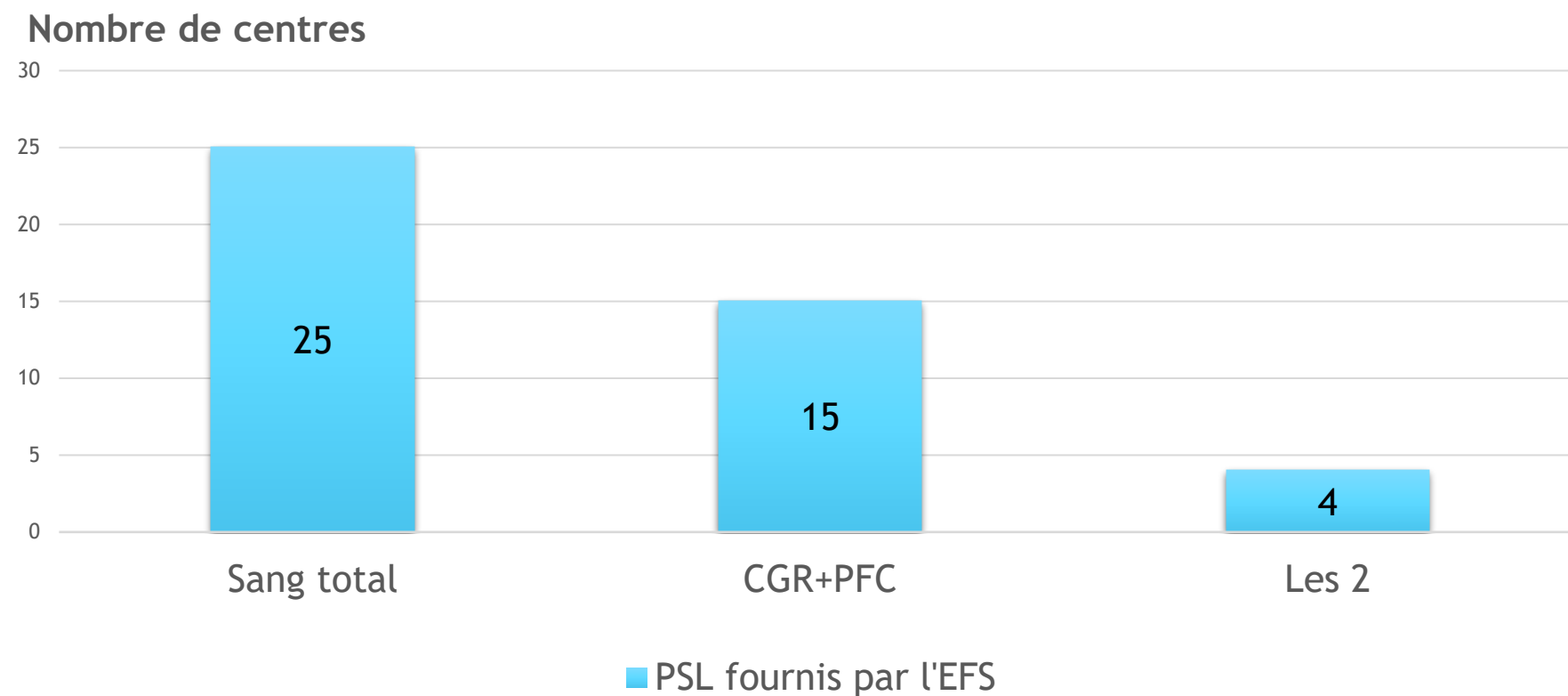


Situation des EFS



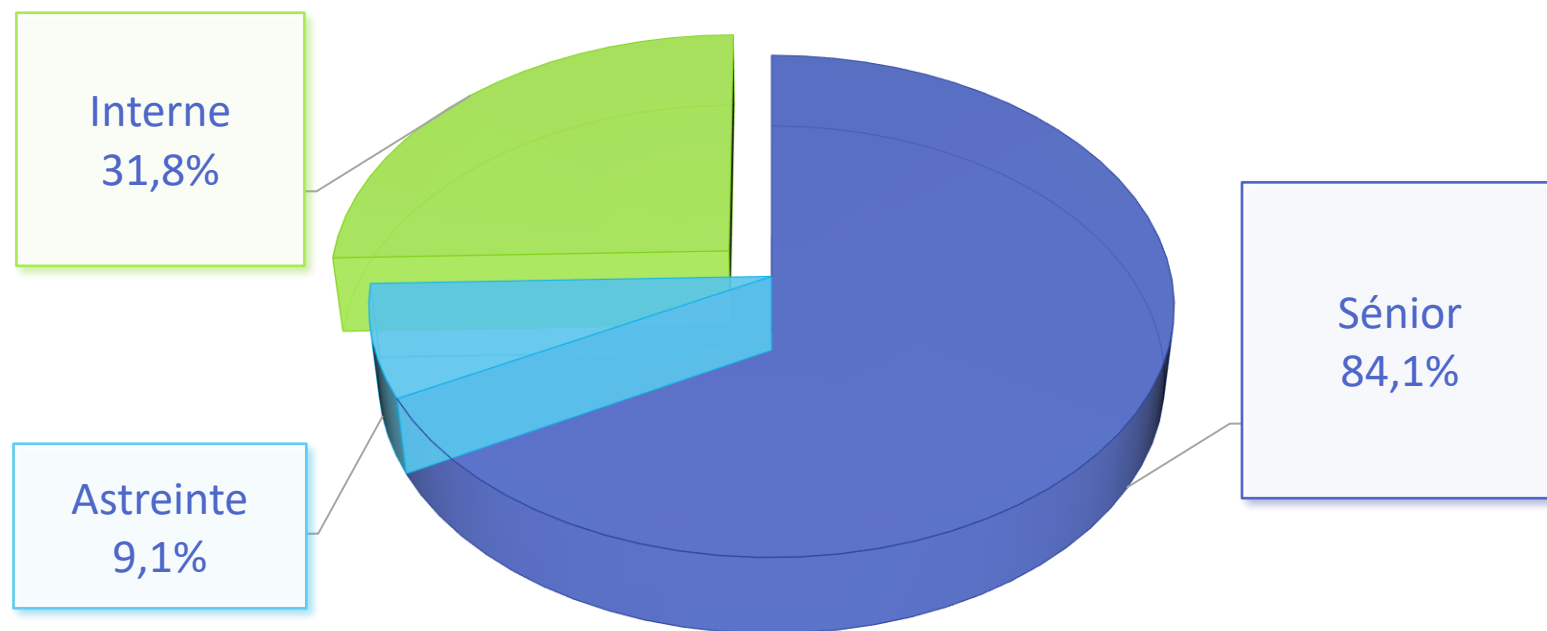
Situation des EFS délivrant les PSL dans les centres répondeurs.

Types de PSL délivrés



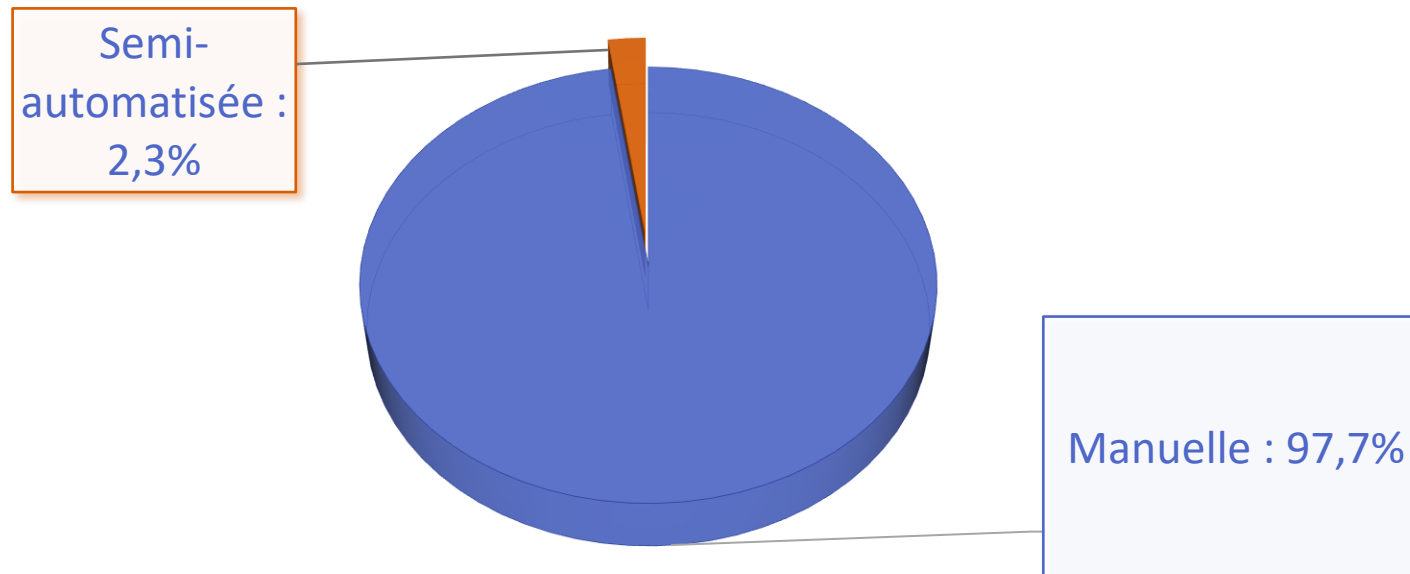
PSL fournis par les EFS dans les centres répondeurs

Opérateur réalisant l'EST



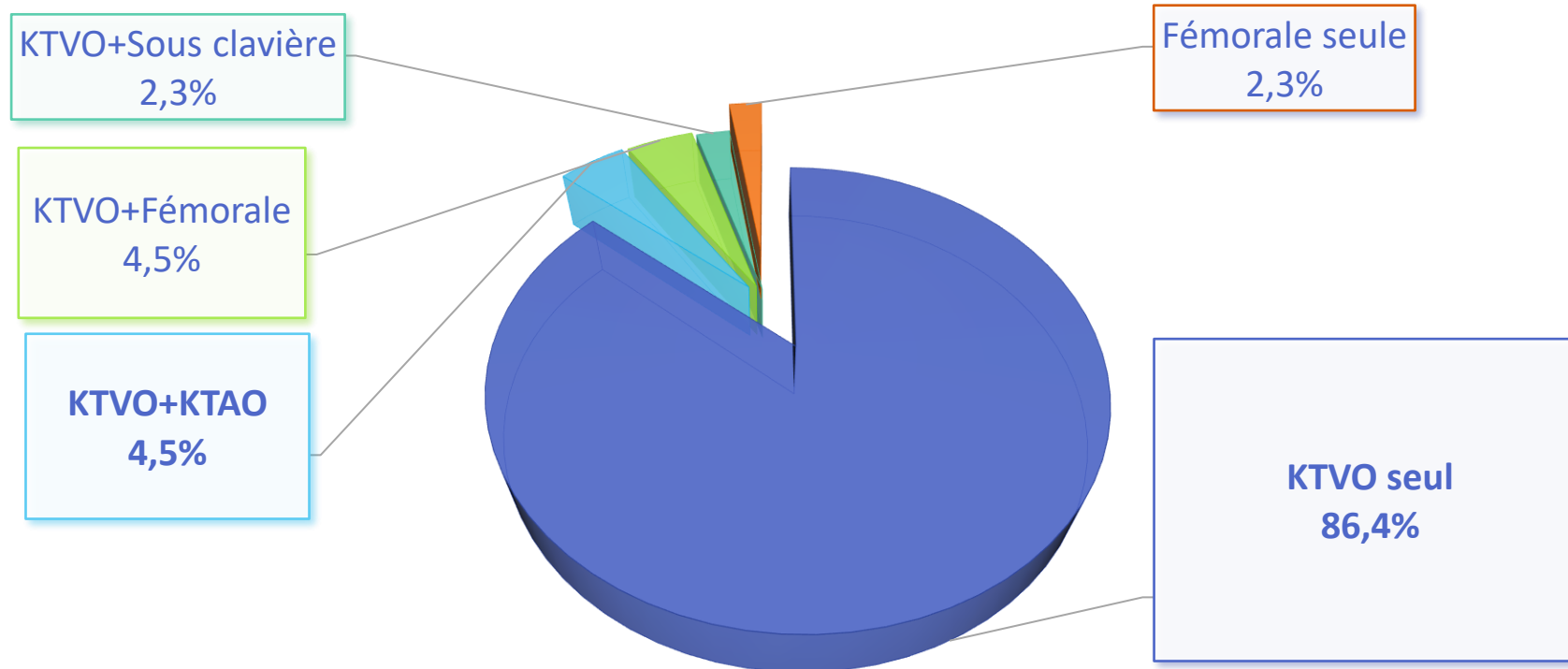
Personnes ayant réalisé l'EST dans les centres répondeurs (résultats exprimés en % de réponses).

Technique des échanges



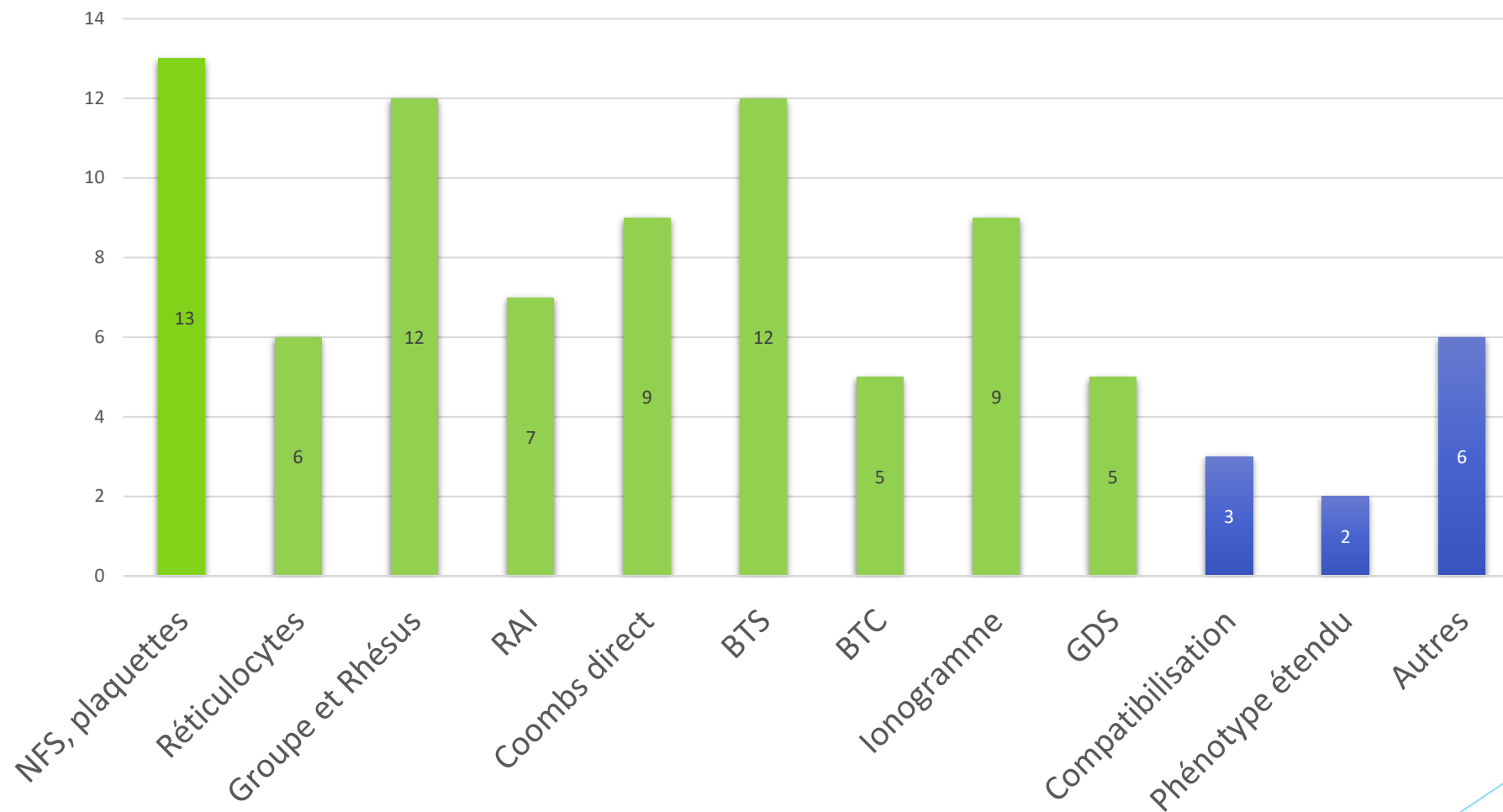
Technique utilisée pour réaliser les échanges lors de l'EST (résultats exprimés en % de réponses)

Voie(s) d'abord préférentielle(s)

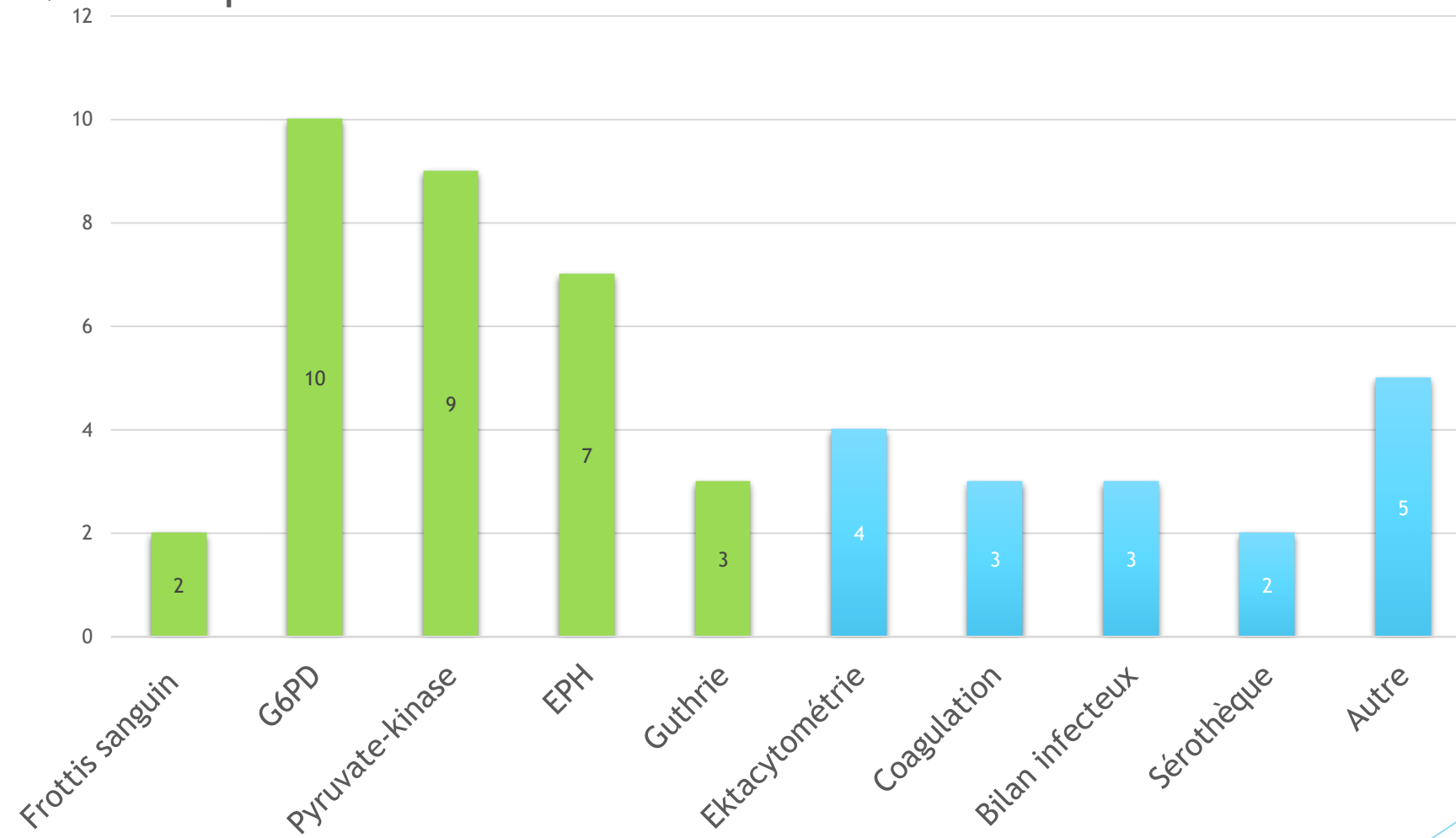


Voie(s) d'abord préférentielle(s) utilisée(s) pour réaliser l'EST (résultats exprimés en % de réponses)

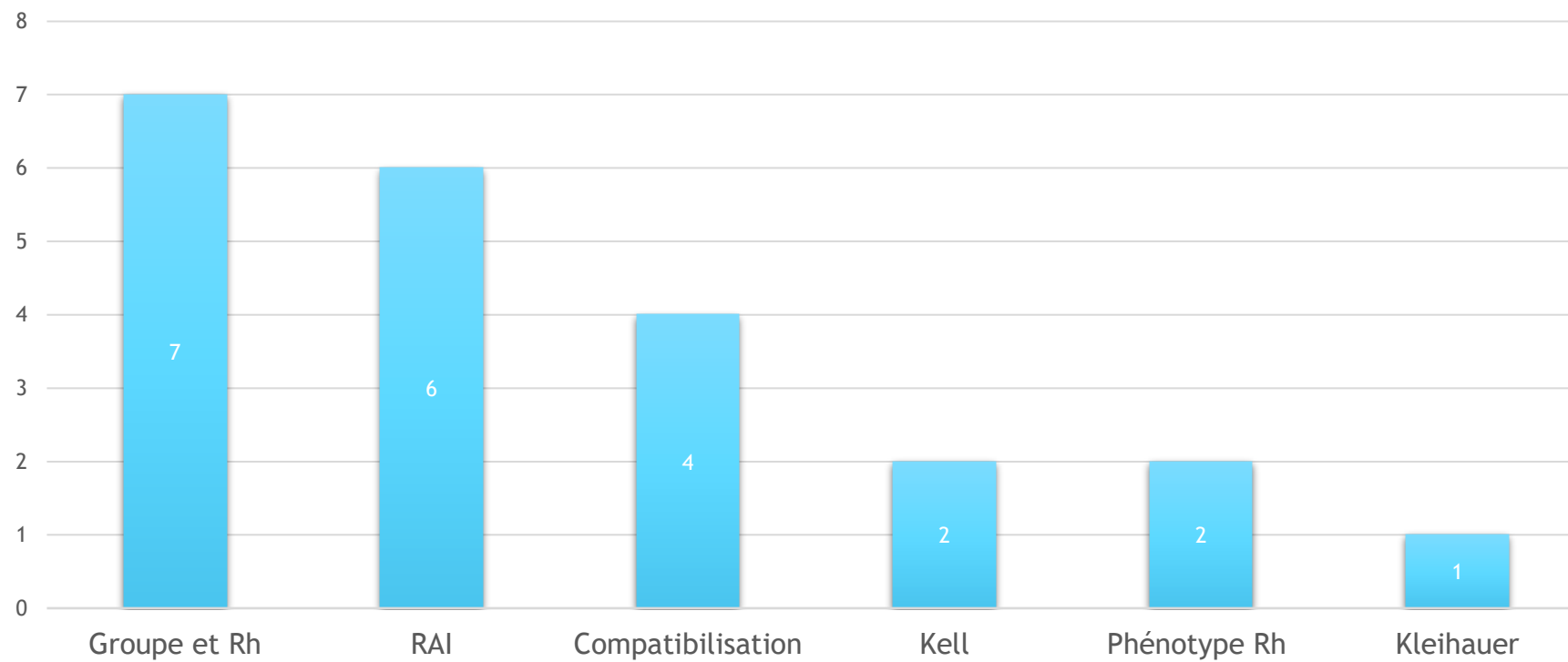
Nombre de protocoles



Nombre de protocoles

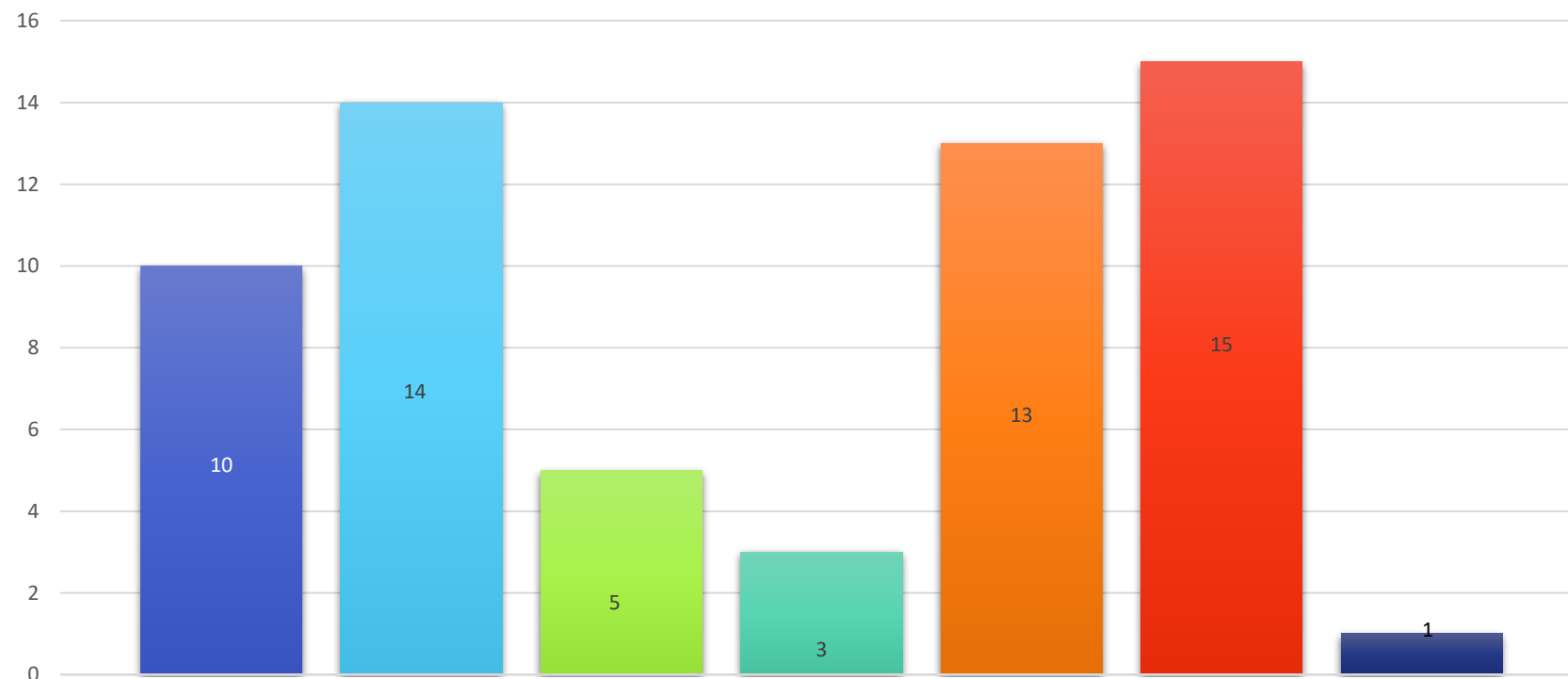


Nombre de protocoles réalisant l'examen



■ Examens réalisés lors du bilan pré-EST maternel

Nombre de protocoles



■ Groupe O

■ Phénotypé

■ CMV négatif

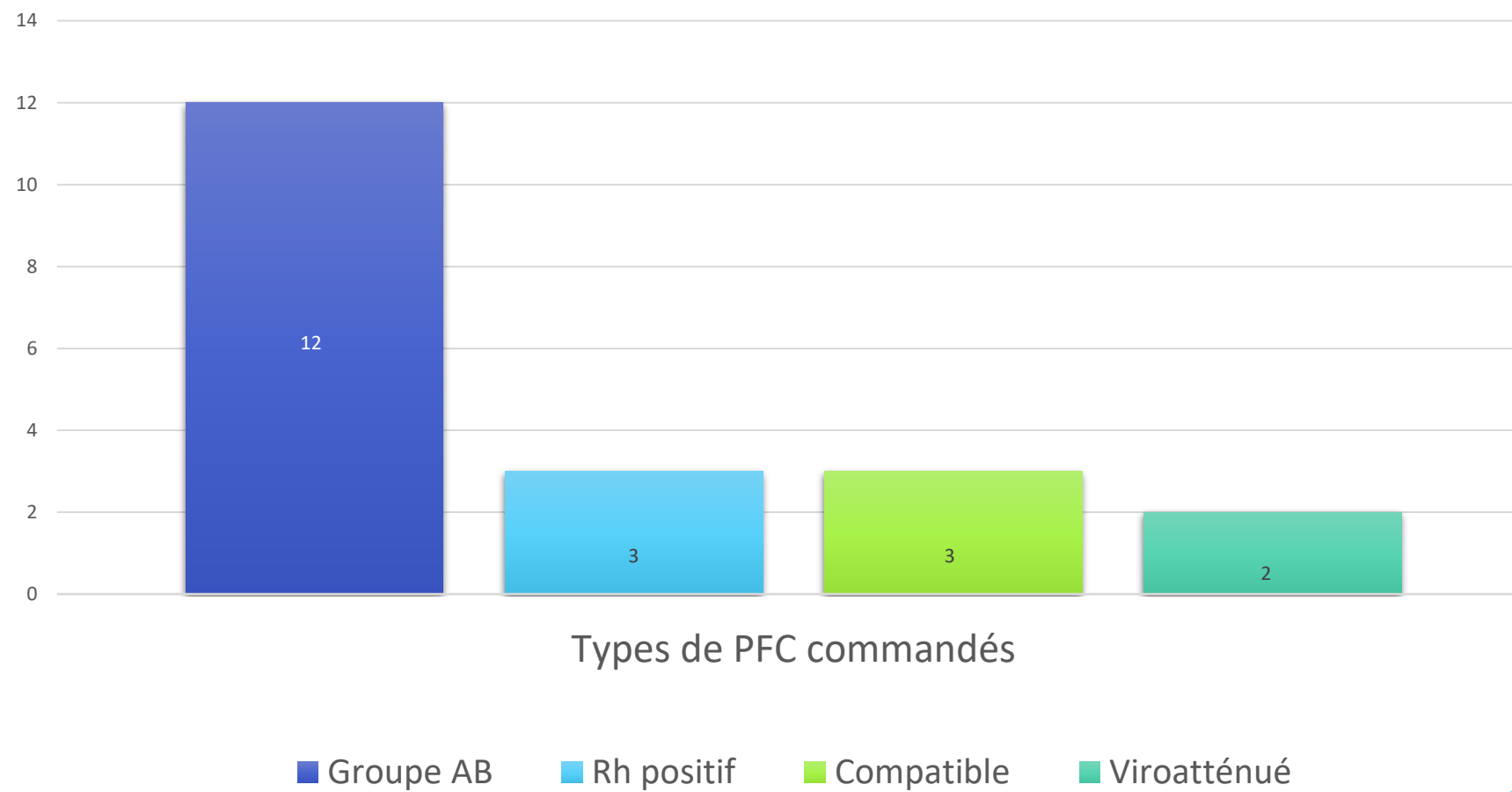
■ Deplasmatisé/réduit de volume

■ Compatibilisé

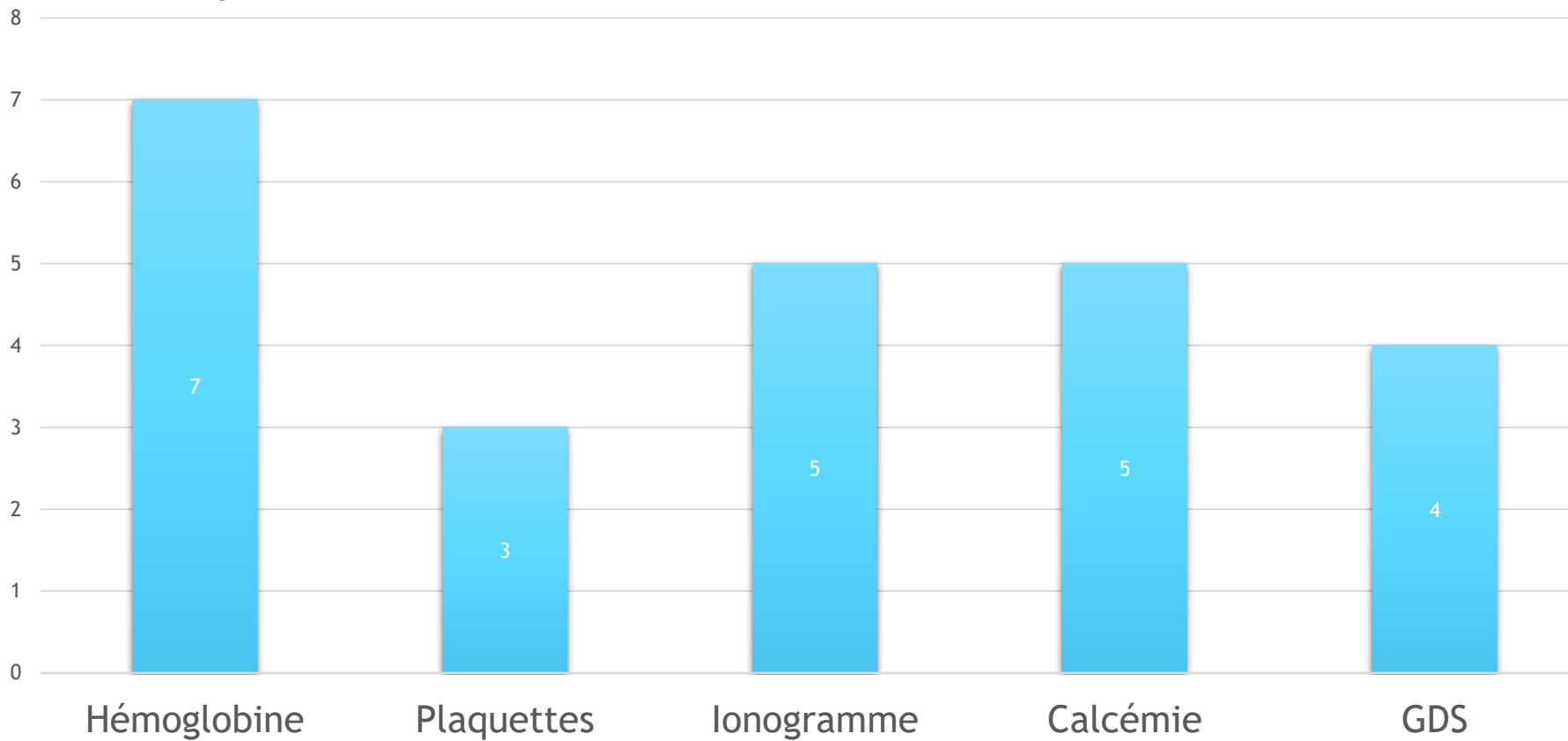
■ RHD négatif

■ Irradié

Nombre de protocoles

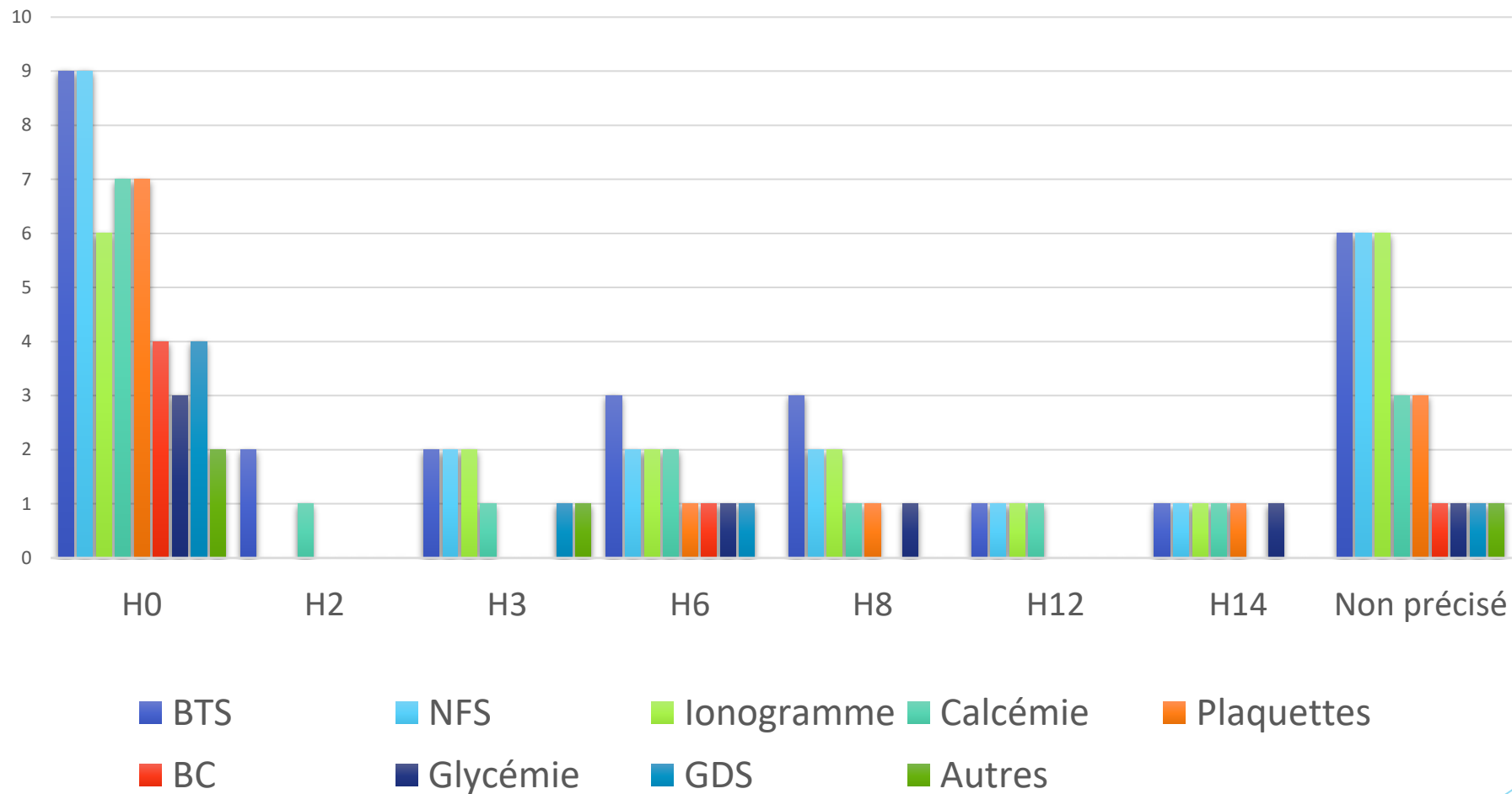


Nombre de protocoles



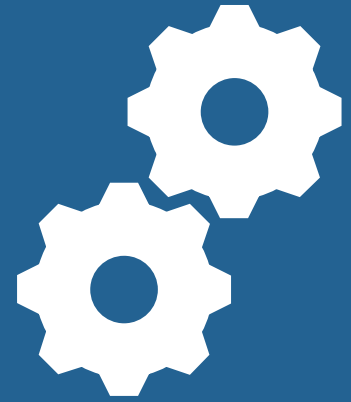
■ Examens réalisés au cours de l'EST

Nombres de protocoles

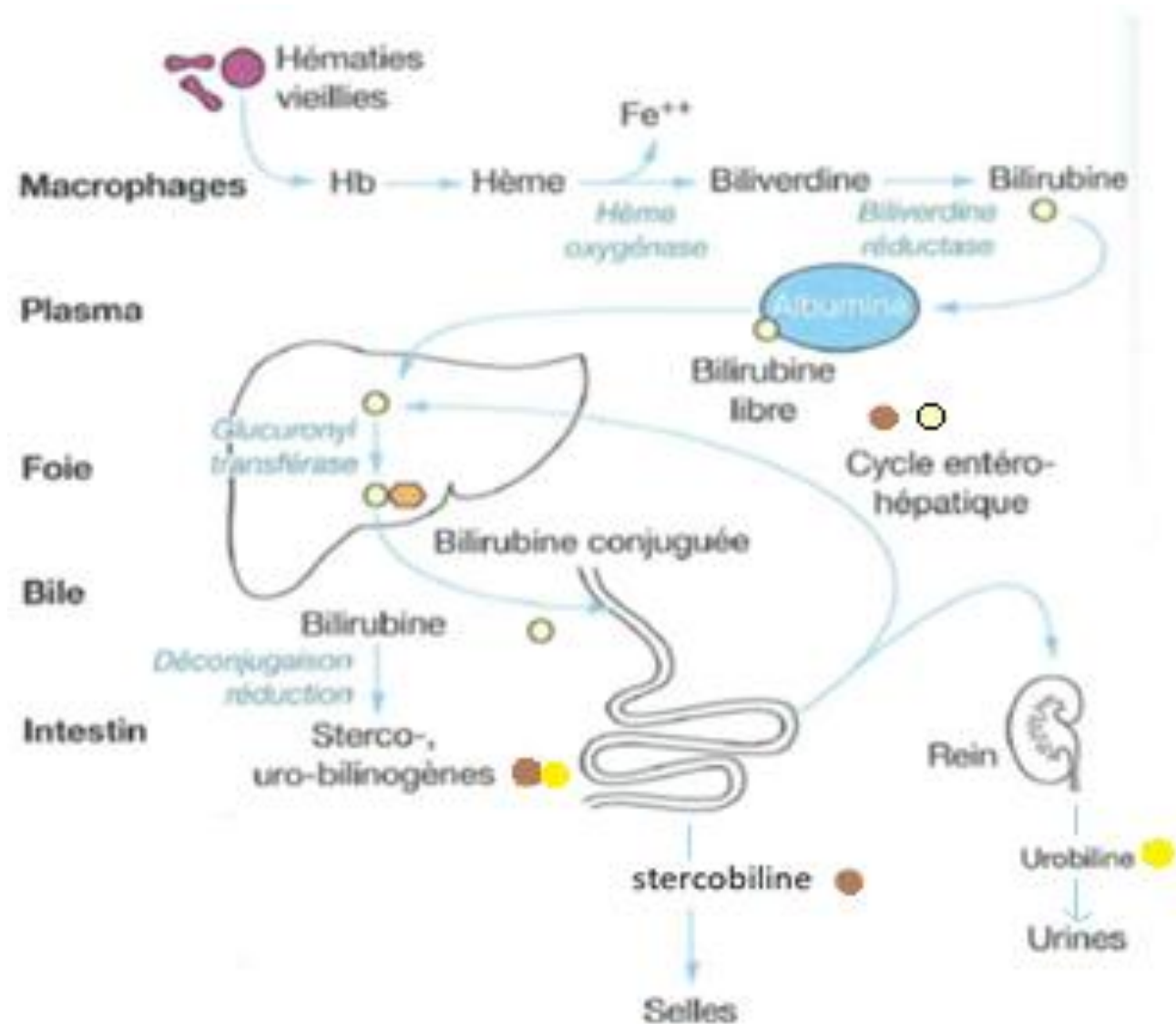




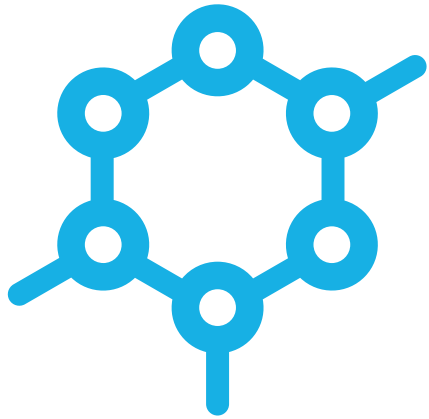
PHYSIOPATHOLOGIE



Métabolisme de la bilirubine



Hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale



- ▶ **Déséquilibre du métabolisme de la bilirubine non conjuguée (BNC)**
 - **Production accrue de BNC**
 - Nombre d'érythrocytes élevé
 - Turn-over augmenté
 - **Capacité de conjugaison diminuée**
 - Déficience UGT1A1
 - **Cycle entéro-hépatique augmenté**
 - Colonisation bactérienne intestinale faible
- ▶ **Physiologique**
- ▶ **Souvent bénigne et transitoire**

Hyperbilirubinémie non conjuguée néonatale sévère



- ▶ **Facteurs et pathologies qui aggravent le déséquilibre du métabolisme de la BNC**
 - ✓ **Augmentent sa production**
 - Hémolyses acquises : IFME Rhésus et ABO
 - Hémolyses constitutionnelles :
 - déficit G6PD et PK
 - anomalies de membranes des globules rouges
 - ✓ **Diminuent son excrétion**
 - Polymorphisme ethnique de UGT1A1
 - Déficits génétiques en UGT1A1 : Crigler-Najjar, Sd de Gilbert
 - ✓ **Augmentent le cycle entéro-hépatique**
 - Hypomotilité intestinale
- ▶ **Pathologique, avec risque de neurotoxicité**

Neurotoxicité



- ▶ Diffusion dans le SNC de la bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine (BNL)
- ▶ Toxicité cellulaire sélective
 - Noyaux gris centraux
 - Noyaux cochléaire, vestibulaire, oculomoteur
 - Hippocampe
 - Cervelet
- ▶ Risque dépend:
 - Durée exposition/rapidité de traitement
 - Concentration BNL dans le SNC/sévérité de l'hyperbilirubinémie
 - Vulnérabilité du SNC prématurité, sepsis, acidose, hypoxie...
- ▶ Conditions à risque de neurotoxicité aggravée

MANIFESTATIONS CLINIQUES



Ictère néonatal



- ▶ Dépôts tissulaire BNC
- ▶ Coloration jaune des téguments
- ▶ Totalité du corps

Encéphalopathies hyper- bilirubinémiques



Aigue (EHA)

3 phases : précoce,
intermédiaire et avancée

Atteintes :

- état de conscience ou l'éveil
- le tonus musculaire
- pleurs ou cris

Réversibles sous
traitement en phases
précoce et intermédiaire

Chronique (EHC)

EHA non ou mal traitée

Atteintes :

- extra-pyramidales,
 - Oculomotrices
 - auditives
- (hypoplasie de l'émail
des dents de lait)

Irréversibles

TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE



Photothérapie



Traitement symptomatique



Transformation de la BNC en isomères éliminés directement dans la bile et les urines



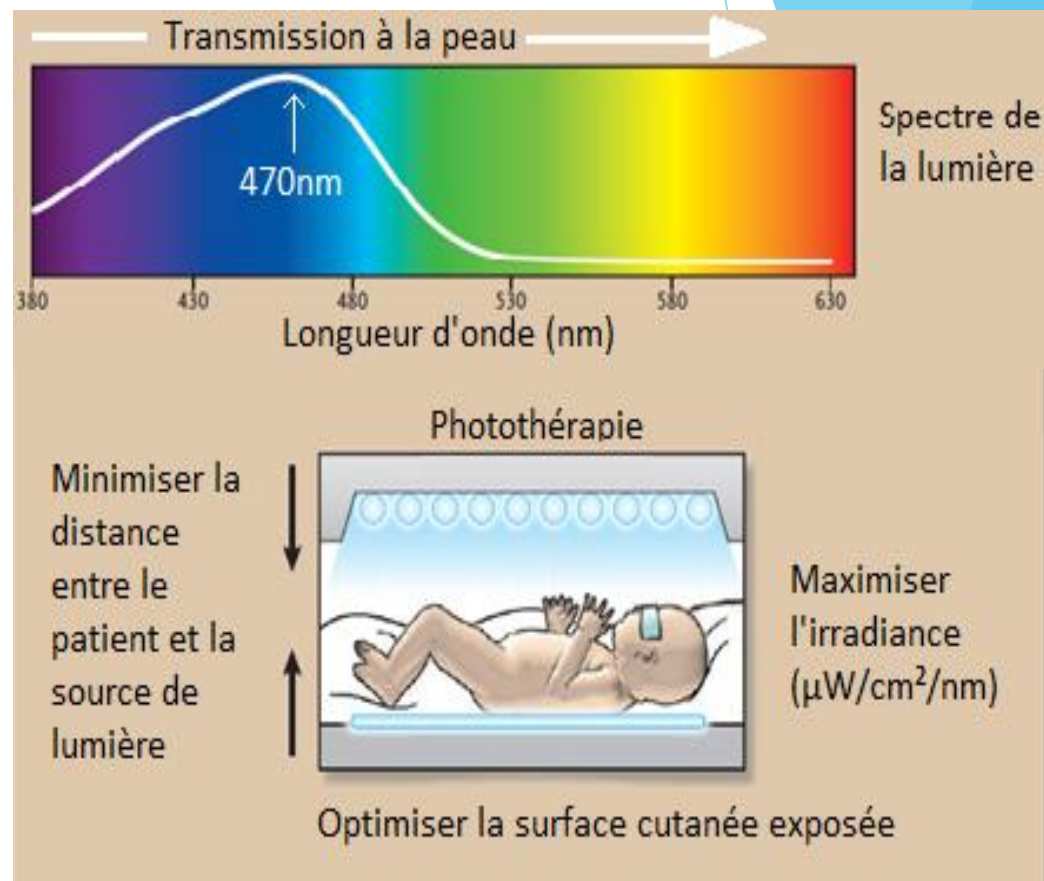
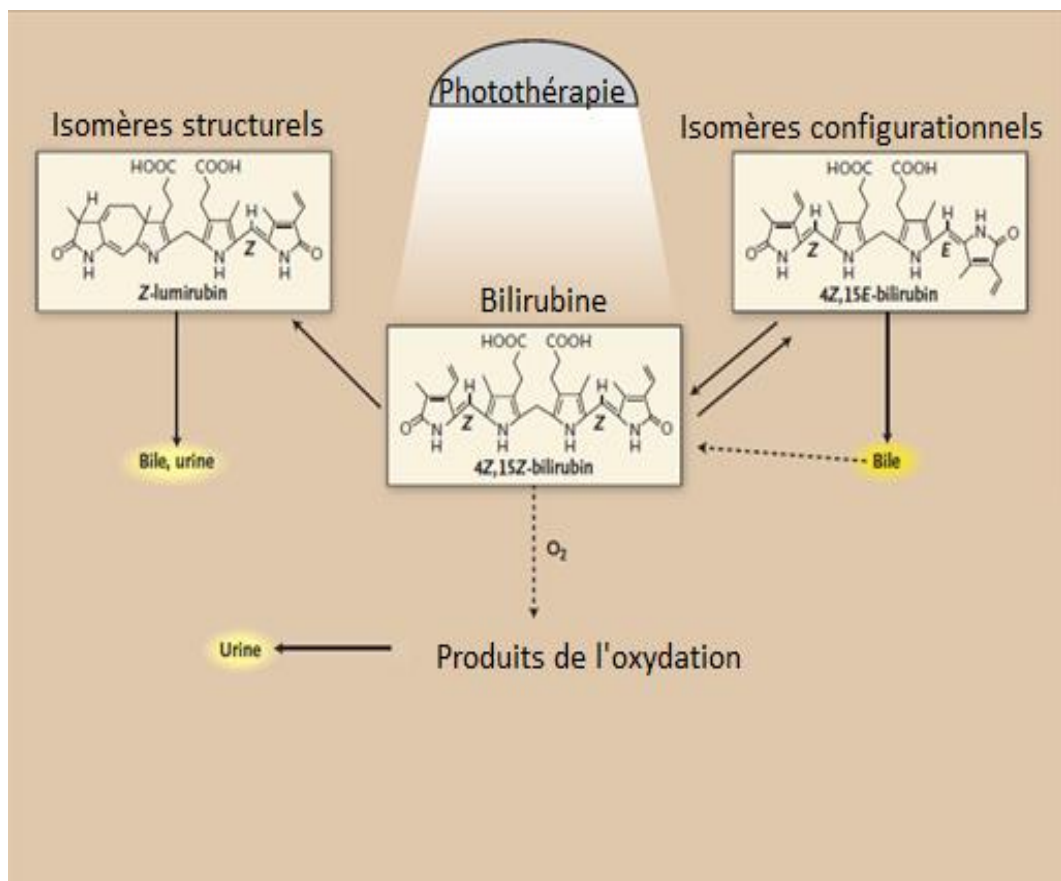
Non invasif



Continu ou discontinu



Faire diminuer le taux de BTS



Albumine



Nouveaux sites fixation de la BNL



Améliore efficacité de la
photothérapie et de l'exsanguino-
transfusion



Objectif de réduire la
neurotoxicité de la bilirubine

Immunoglobulines intra-veineuses



Traitement étiologique en contexte
d'incompatibilité foeto-maternelle



Interrompt le mécanisme d'hémolyse



Efficacité controversée
Risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante

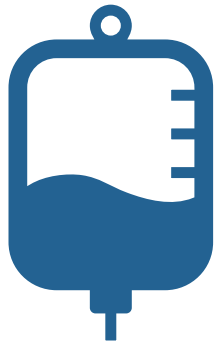


Indications limitées



Diminuer le recours à l'EST dans les IFME

EXSANGUINO- TRANSFUSION



INVENTION
TECHNIQUE

Chirurgien Bruce
Robertson

1920

PROBLEME
CATHETER

Weiner et Wesler

1945

PUBLICATION DE
LA TECHNIQUE

Diamond 1951

1951

1925

APPLICATION aux
HNCN

A.P Hart

1946

CATHETER
POLYETHYLENE
VOIE OMBILICALE

Diamond 1946

Principe



Echanger deux masses sanguines avec du sang de donneur



Élimine rapidement une grande partie de la BNC



Élimination des globules rouges pathologiques ou recouverts d'anticorps maternels



Élimination des anticorps maternels en contexte d'IFME



Apport d'Albumine et de nouveaux site de fixation de la BNL



Apport globules rouges sains et correction de l'anémie

Indication

- ▶ Dosage de la BTS
- ▶ Rapporté sur courbe d'indication thérapeutique
- ▶ En fonction **âge** post-natal en heures et de l'âge gestationnel
- ▶ Pondéré par les **conditions à risque de neurotoxicité**

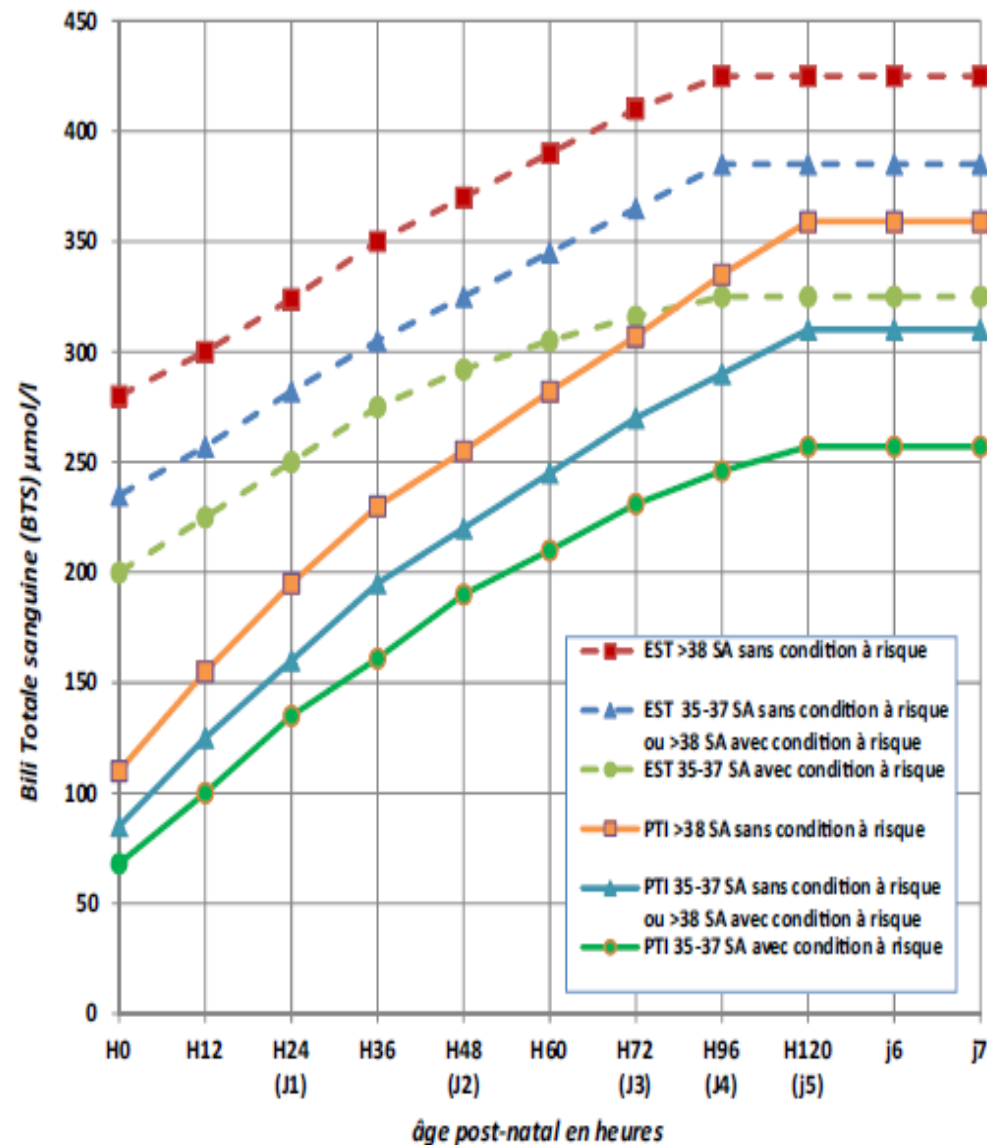
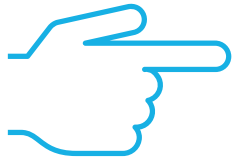


Figure 4. Indications de photothérapie intensive (PTI) et d'exsanguino-transfusion (EST) pour le nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhée (SA) et plus

Indications



hyperbilirubinémie sévère précoce en contexte d'IFME



taux de BTS se situant à $50\mu\text{mol}$ du seuil d'EST



augmentation de $8,5\mu\text{mol/L/h}$ de la BTS malgré un traitement optimal



Signes cliniques évocateurs d'EHA

Technique

- ▶ Echanges manuels
- ▶ Prélèvements et injections iso-volumiques de sang, successifs
- ▶ Voie veineuse ombilicale
- ▶ Robinet 4 voies spécifique

