

Ictère du nouveau-né: aspects pratiques

Février 2011

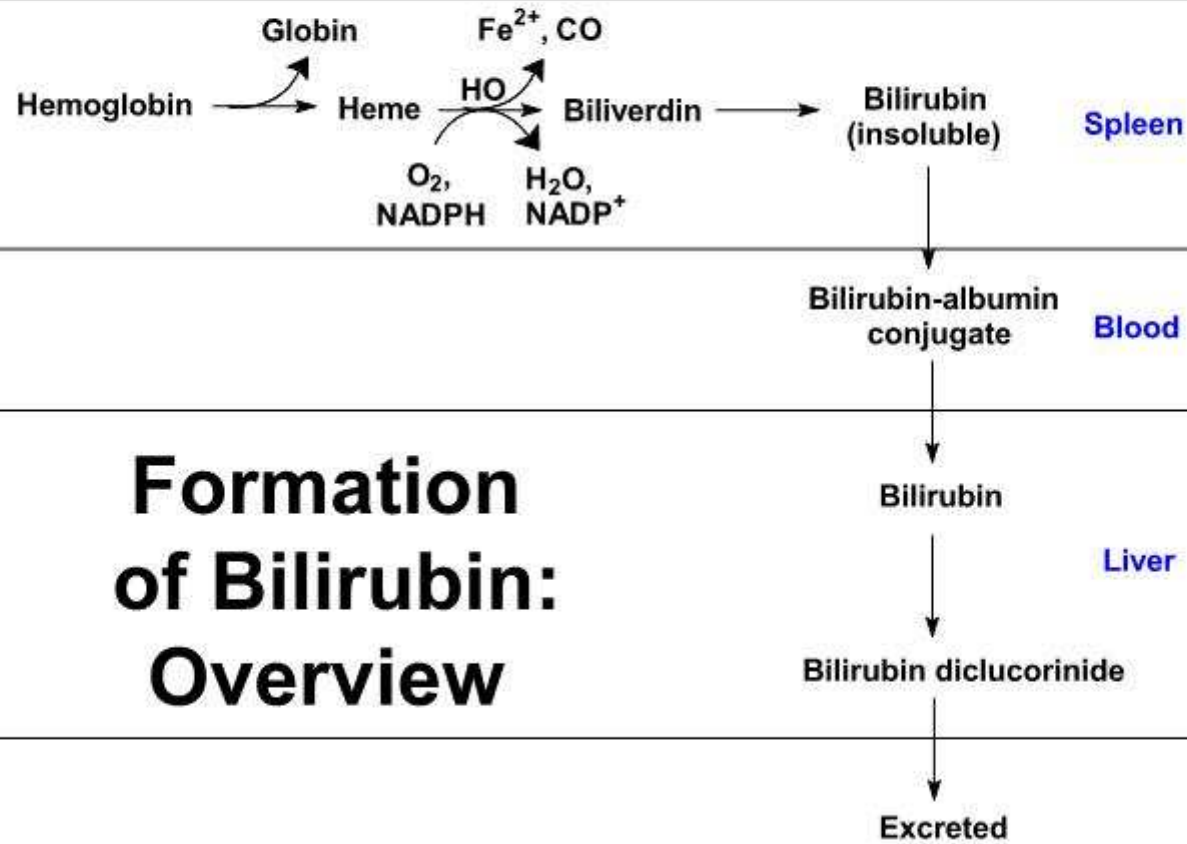
La physiologie de l'ictère

- La période foétale:

- La pO₂ foétale est basse (↔ altitude de <8500 m): 30-35 mmHg;
- Sa QO₂ est de 6 à 8 ml/kg/min
- L'hémoglobine (foétale) est élevée

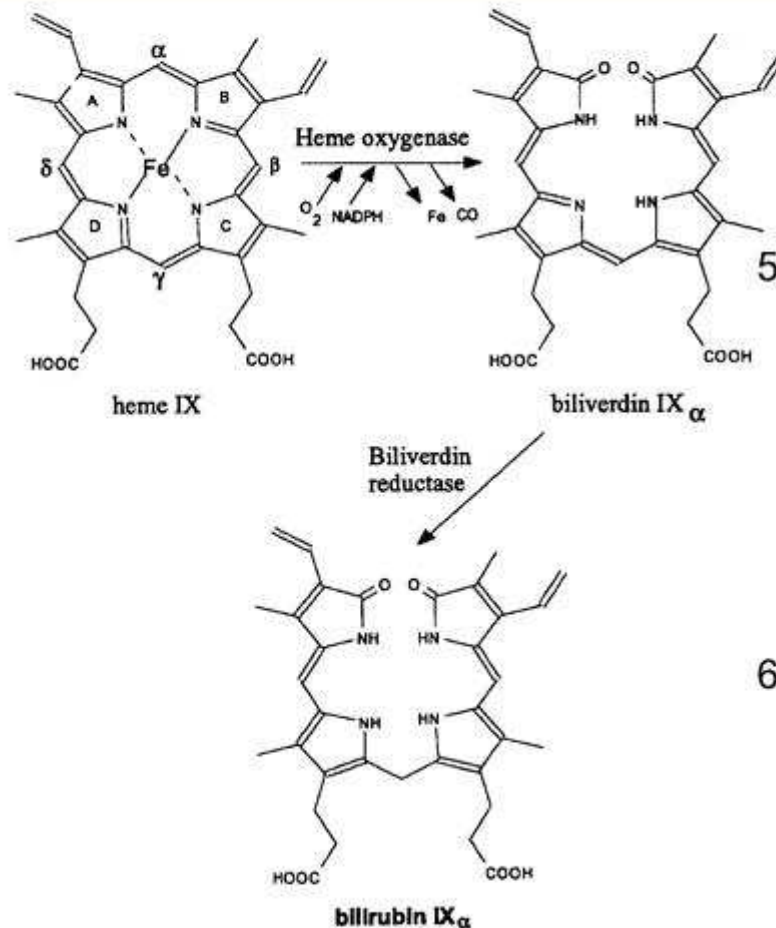
- La naissance à la vie extra-utérine:

- La pO₂ est élevée (↔ ouverture de la circulation pulmonaire)
- Sa QO₂ est de 6 à 8 ml/kg/min
- L'hémoglobine est relativement excessive



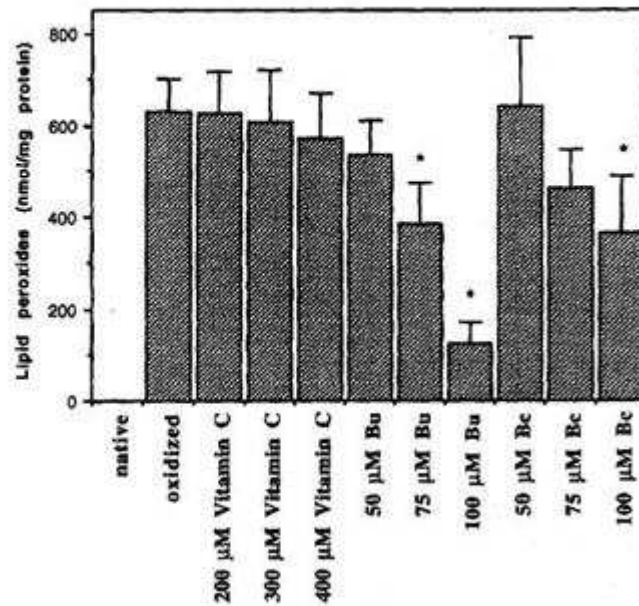
Formation of Bilirubin: Overview

Formation of Bilirubin



5. HO catalyses an oxidase reaction opening the heme ring to convert one of the bridge carbons to carbon monoxide. This step releases iron from the now linear tetrapyrrole yielding biliverdin.
6. Biliverdin reductase reduces the double bond on nitrogen inside one of four of the pyrrole rings leading to the formation of bilirubin.

Unconjugated & Conjugated Bilirubin Serve as Antioxidants in Lipid peroxidation



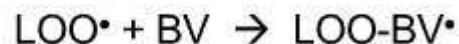
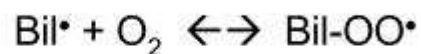
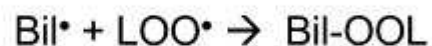
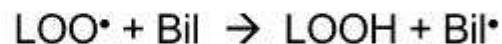
Both unconjugated bilirubin (Bu) and conjugated bilirubin (Bc) can serve as antioxidants, protecting human LDL from lipid peroxidation *in vitro* against peroxy radicals (generated by 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride).

Wu T-W, Fung KP, Wu J, Yang C-C & Weisel RD (1996). Antioxidation of human low-density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol* 51: 859-862.

Bilirubin as an Antioxidant

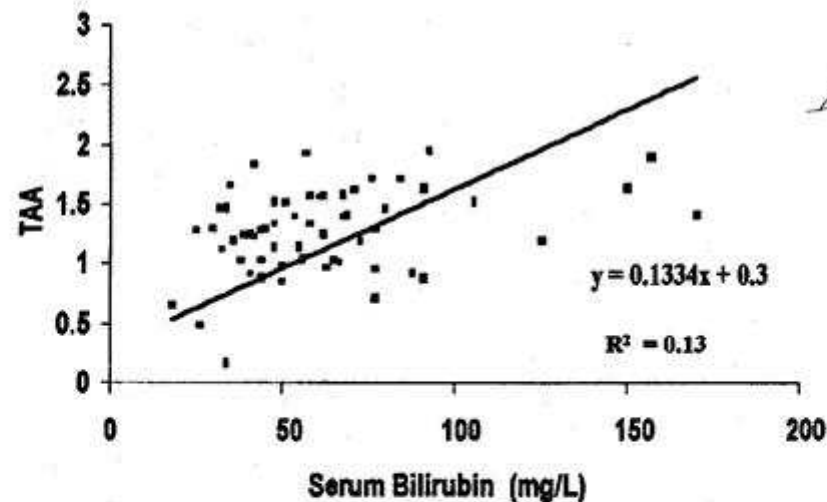
The proposed mechanism is:

- Bilirubin can **scavenge the chain-carrying peroxy radical** by donating a hydrogen atom attached to the C-10 bridge of the tetrapyrrole molecule to form a carbon-centered radical Bil•



Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, & Ames BN. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. **235**: 1043-1046.

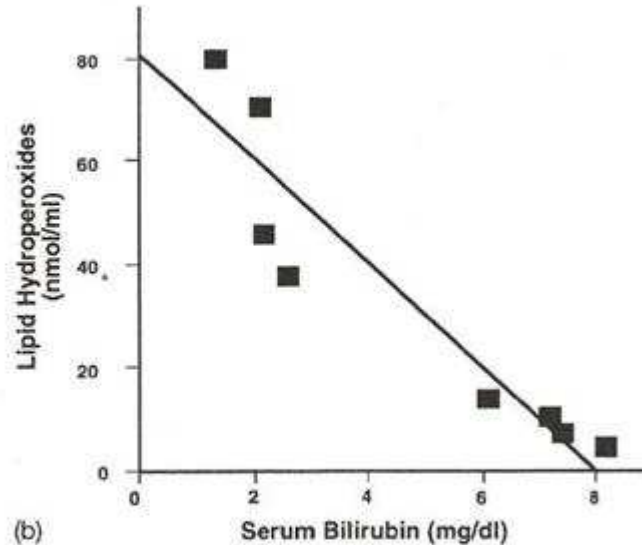
Serum Bilirubin in Neonates correlated with Total Antioxidant Activity



(Hammerman *et al.*, 1998) In contrast we did not find a relation between bilirubin and tissue damage or antioxidant status in small premature infants in the first month of life.

Friel J, Widness J, Jiang T, Belkhorde SL, Rebouche CJ, Ziegler EE. (2002) Antioxidant status and oxidant stress are associated with vitamin E intakes in VLBW infants in early life. *Nutr Res* 22:55-64.

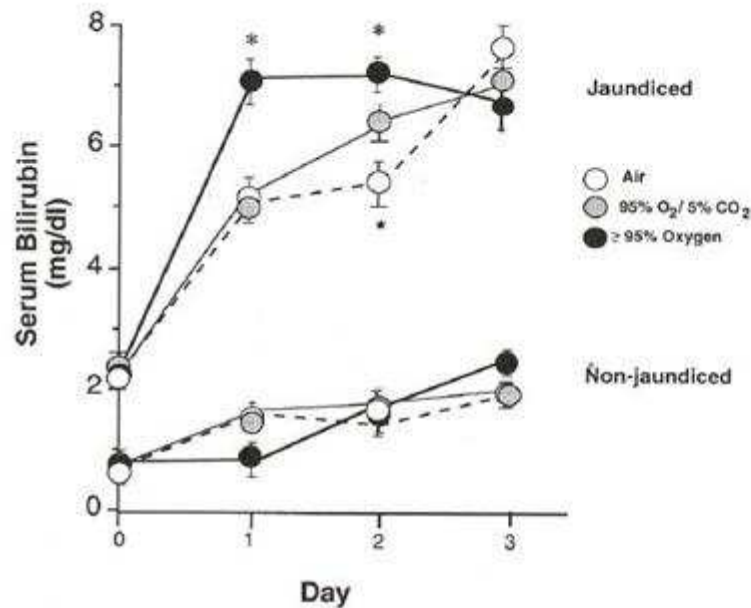
Hyperbilirubinemia protects against lipid peroxidation in Neonatal Gunn Rats Exposed to Hyperoxia



Serum bilirubin in jaundiced and non-jaundiced pups exposed to 95% O₂ shows a negative correlation with lipid hydroperoxides at 3 days of exposure. Higher serum bilirubin concentrations resulted in lower lipid hydroperoxide levels. This is good!!!!

Denney PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, & Stevenson DK. (1995). Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med.* **19**: 395-404.

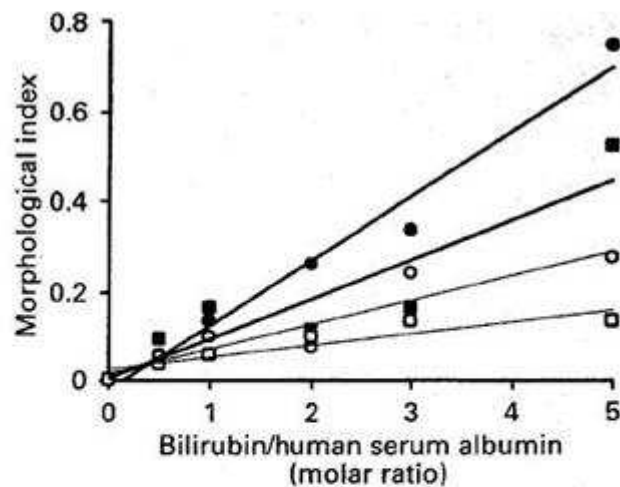
The Effect of Hyperbilirubinemia in Neonatal Gunn Rats Exposed to Hyperoxia



Dennerly also showed that jaundiced rats exposed to >95% O₂ showed higher mean serum bilirubin levels than jaundiced rats exposed to 95% O₂ and 5% CO₂ or room air.



The Toxic Side of Bilirubin



Brito MA, Silva R, Tiribelli C & Brites D. (2000). Assessment of bilirubin toxicity to erythrocytes. Implication in neonatal jaundice management. *European J Clinical Invest* 30: 239-247.

Erythrocyte morphological changes have been seen with incubation of cells with different molar ratios of unconjugated bilirubin.

These changes occur as the bilirubin/human serum albumin molar ratio increases.

This indicates that bilirubin can illicit toxicity in the erythrocyte membrane in a concentration and temperature-dependent manner.

Bilirubin and the Premature Infant

- Premature infants have **higher rates of bilirubin production** than do full term infants or adults because their red blood cells have a higher turnover rate and shorter life span.
- Premature infants are also at **increased risk of oxidative stress** from hypoxia due to the immaturity of the lungs, followed by risk of hyperoxia once mechanical ventilation proceeds. Infants are often exposed to oxygen concentrations as high as 95%.

Friel JK, Martin SM, Langdon M, Herzberg G & Buettner GR. (2002) Human milk provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr Res* **51**;612-618.

Oxidative Stress and Prematurity

- Neonates have **impaired antioxidant defenses** and are susceptible to the development of oxygen free radical mediated diseases.
- Neonatal blood has low content of glutathione peroxidase, superoxide dismutase, β -carotene, riboflavin, α -proteinase, vitamin E, selenium, copper, zinc, ceruloplasmin and other plasma factors.
- The premature **brain is rich in polyunsaturated fatty acids** that are easily oxidized compared to monounsaturated fatty acids.

Hammerman C, Goldstein R, Kaplan M, Eran M, Goldschmidt D, Eidelman AI, & Gartner LM. (1998). Bilirubin in the premature: Toxic waste or natural defense? *Clinic Chem* **44**: 2551-2553.

Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan D, Gitto P, Barberi S & Barberi I. (2002). Causes of oxidative stress in the pre-and perinatal period. *Biol Neonate* **81**:146-157.

Oxidative Stress and Prematurity (continued)

For the premature infant, bilirubin has always been considered a toxin. More recently bilirubin's antioxidant properties have been characterized. It is possible therefore, that **elevated bilirubin is an attempt by an immature fetus to cope with increased exposure to ROS.**

Ironically in an attempt to rid the premature of bilirubin, we may be eliminating a powerful antioxidant that could assist the immature defense system under attack.

Should we “breathe a sigh of relief that bilirubin is probably good for the little one?”

Hansen TWR. (2001) Bilirubin production, breast-feeding and neonatal jaundice. *Acta Paediatrica* 90:716-723.

- 30 à 50 % des nouveau-nés présente un ictère dit physiologique (immaturité)
- La gravité potentielle de l'ictère du nouveau-né vient de la toxicité neurologique de la bilirubine non conjuguée (ictère nucléaire) et de la perméabilité élevée de la barrière hémato-encéphalique pour la bilirubine libre dans les premiers jours de vie (J0-J5)
- Les facteurs aggravant sont la prématurité significative, l'acidose, l'hypoglycémie
 - formation de microcristaux à l'intérieur de la membrane mitochondriale
 - perturbation de la synthèse d'ATP

Ictères pathologiques

- Ictères à bilirubine non conjuguée
 - Vitesse d'augmentation
 - Intensité
 - Précoce (< H 24)
 - Tardif (> J10)
- Ictères à bilirubine conjuguée

$$\begin{aligned} & \text{Bilirubine circulante (totale)} \\ & = \\ & \text{Bilirubine non conjuguée (indirecte)} \\ & + \\ & \text{Bilirubine conjuguée (directe)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Ictère à bilirubine indirecte (non conjuguée)} \\ & = \\ & \text{Bilirubine directe} < 15\% \text{ de la bilirubine totale} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \text{Ictère à bilirubine directe (conjuguée)} \\ & = \\ & \text{Bilirubine directe} > 20\% \text{ de la bilirubine totale} \end{aligned}$$



11

Ictères pathologiques

Infections bactériennes

Hémolytiques

incompatibilité ABO

incompatibilité Rhésus

hématomes

sphérocytose

déficit G6PD

(Absence de glucuronyltransférase)

Galactosémie

Tyrosinémie

Hypothyroïdie congénitale

Hépatite néonatale

Atteintes hépatiques en période néonatale

- Atrésie des voies biliaires
- Maladies peroxisomiales
- Galactosémie
- Fructosémie
- Tyrosinémie
- Glycogénose
- Déficit en alpha-1-antitrypsine
- Hépatite néonatale
- Toxicité de l'alimentation parentérale
- Anciennement: thrombose de la veine porte

La Période néonatale et le foie

- Les rôles du foie
- Épisode d'encéphalopathie hypoxique ou métabolique
- Hypoglycémies
- relation avec l'alimentation (protéines, galactose, fructose), d'une parentérale
- Présence d'une acidose métabolique, d'une élévation du NH_3 , d'une urée basse, d'une choléstase, modification de l'aminogramme sanguin
- Hépatomégalie
- Contexte infectieux

Ictères à bilirubine conjuguée

- Ictère cholestatique

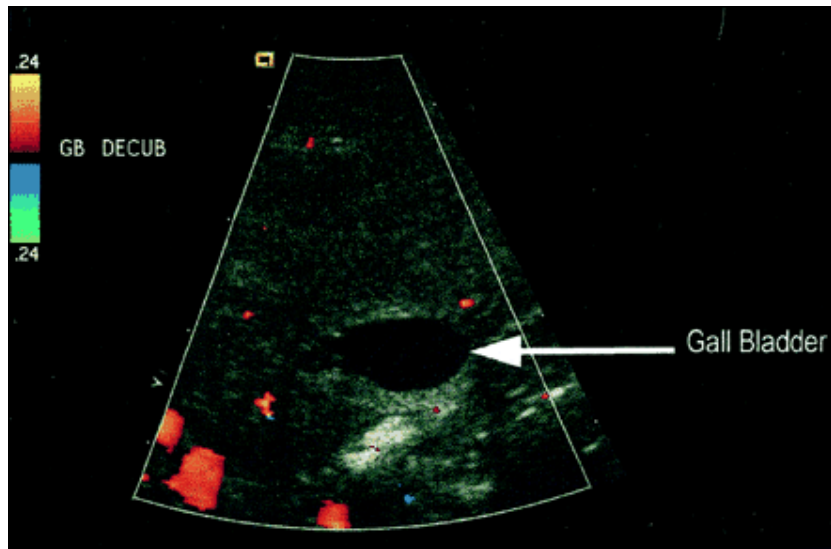
— = obstacle voies biliaires extra-hépatiques

- selles décolorées
- urines foncées
- hépatomégalie

Exclure rapidement
déficit en alpha1 antitrypsine
syndrome d'Alagille

hépatite néonatale idiopathique

Echographie abdominale
Biopsie hépatique

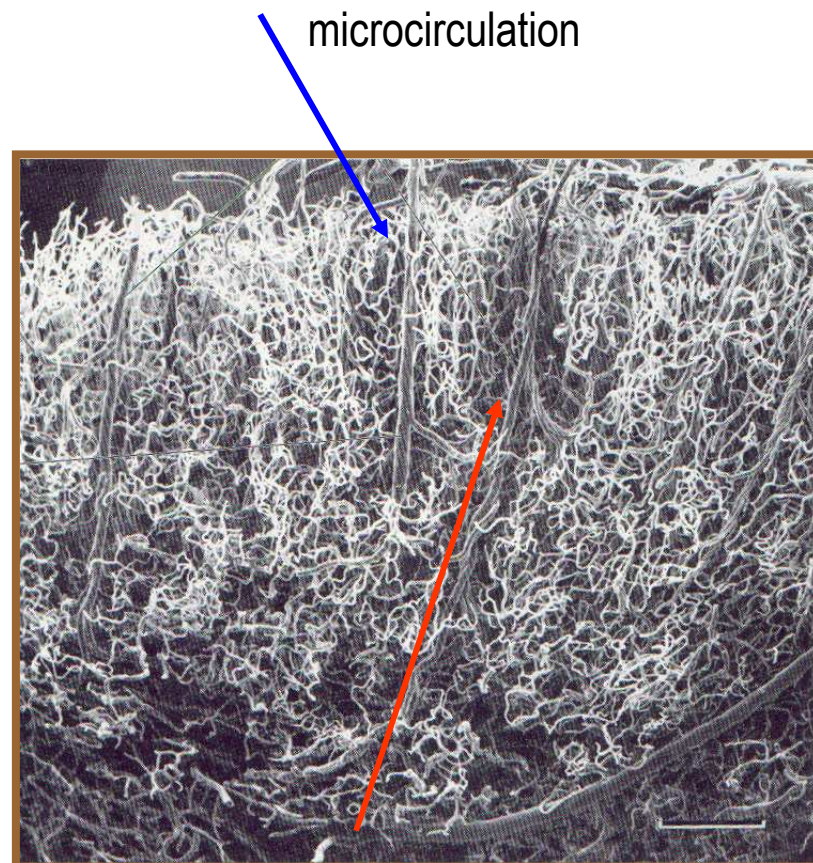


Fetal and neonatal Brain development: histology and biochemistry

- Early neuronal migration (Rakic)
- Late neuronal migration (Sarnat)
- Cerebral blood flow (Lou)
- Autoregulation of CBF (Lou, Greisen)
- Cerebral metabolism (Volpe)
- Autoregulation of CM
- Focus on neurons
- Focus on glial cells
- Clinical aspects

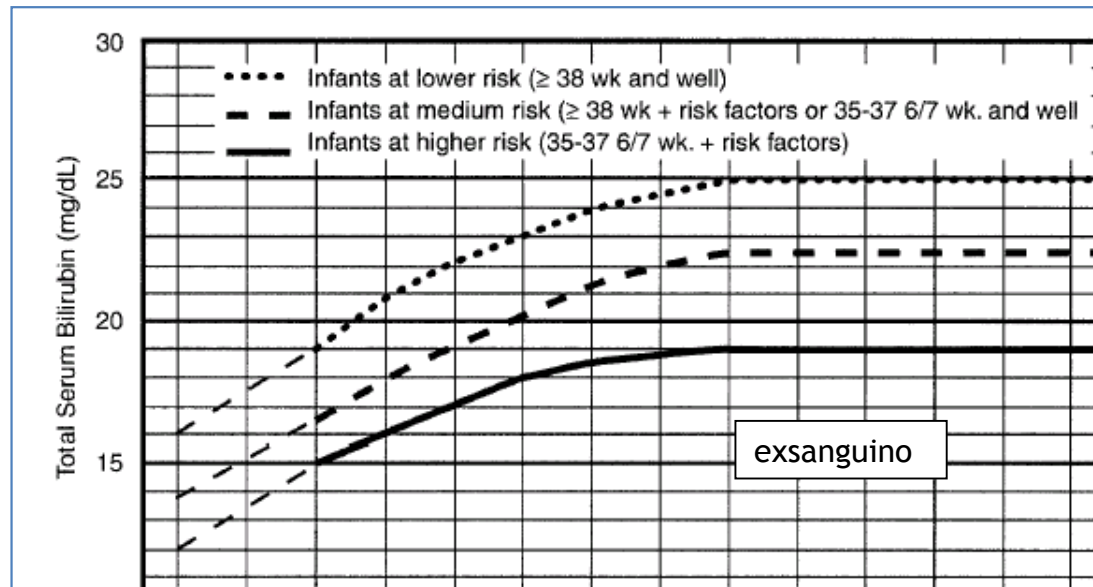
L'atteinte inflammatoire du SNC
Avant 34 semaines → Atteinte de la région PV
- par production locale dans 80 %
- Par production hors SNC dans 20 % des cas

Kernicterus is ...



40 % glial cells , 4 % neurons, 4 % blood,
10 % CSF, 35 % ECF, 10 % variance

Courbes APP: enfants à risques



Facteurs de risque chez l'enfant proche du terme :

Hémolyse immune ou constitutionnelle (G6PD)

Asphyxie, acidose

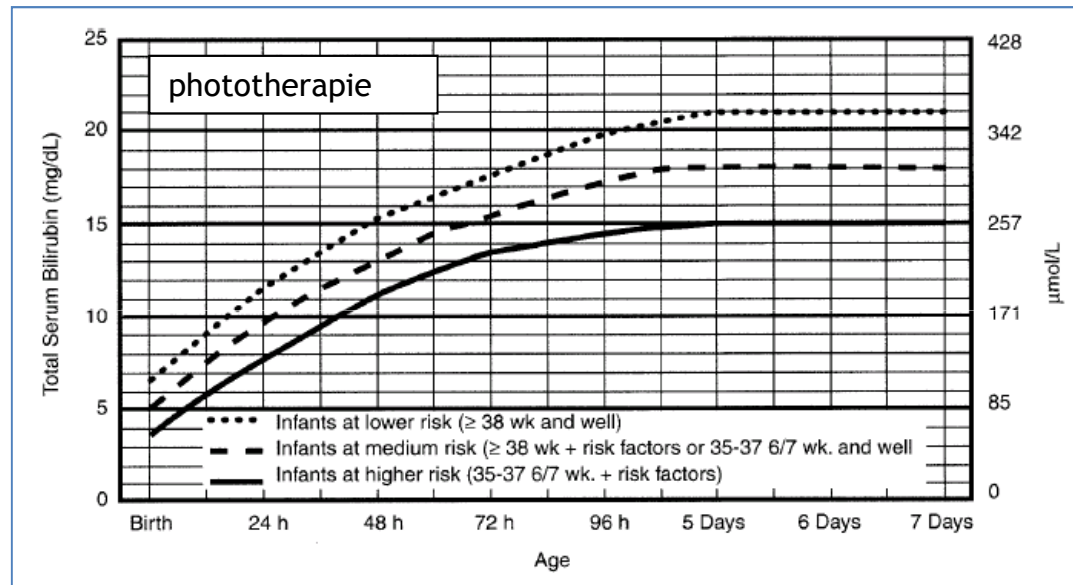
Instabilité thermique, sepsis

Léthargie

Albumine < 3 g/l

ou ratio bilirubine mg/albumine g > 7.2

Courbes APP: photothérapie



Treatment of Hyperbilirubinemia

- Phototherapy with fluorescent white light to reduce serum bilirubin.
- Exchange blood transfusions to eliminate bilirubin from the circulation.
- Phenobarbital: given to mothers during the last week of pregnancy to increase conjugation and excretion in high-risk newborns (with some success).
- Disadvantages: known risks of blood transfusion; damage to eyes by UV light.

Traitement: photothérapie

- **Photothérapie (PT)**

- Technique :

- Exposer la plus grande **surface** cutanée de l'enfant possible.
- Minimiser la **distance** entre la source et l'enfant.
- **Lumière** bleue (efficacité maximale à la longueur d'onde 480-500 nm)
- Isomérisation de la bilirubine : les photoisomères sont plus polaires et peuvent alors s'éliminer soit via les urines, soit dans la bile sans nécessiter de glucuroconjugaison.

- Effets secondaires :

- Troubles de la thermorégulation
- Stress oculaire (nécessité d'une protection)
- Diarrhée (inhibition de la lactase intestinale)
- Bronze baby syndrome (en cas de photothérapie sur un ictère avec composante de bili directe)
- Risque théorique d'hypofertilité (oligospermie chez le rat...)

Traitement: bilicrystal

<http://www.medestime.com>

The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy, Hart & Cameron, ADC FN. 2005;90;437-440

- Technique :
- La photothérapie intensive permet l'irradiation de la surface cutanée à un niveau énergétique nettement supérieur à celui mis en œuvre lors d'une thérapie conventionnelle (supérieur à 3mW/cm^2) dans une longueur d'onde comprise entre 420 et 650 nanomètres (exclut les IR et les UV).
- L'enfant est placé dévêtu (lange) dans le système, exposant ainsi la *plus grande surface cutanée*. On veillera à une bonne *protection oculaire*. Mise en place de la *sonde de température*. La partie supérieure du système est alors rabattue.
- Le système fonctionne à l'aide d'une minuterie : temps d'exposition à la lumière de 6h, à répéter éventuellement après 2h de pause, en fonction du contrôle biologique réalisé.
- Evaluation :
monitorage cardiorespiratoire
surveillance horaire de la température, de la protection oculaire
hydratation : assurer apport liquidien

Traitement: exsanguino

- **Exsanguino-transfusion (EST)**
- Remplacement progressif de **2 volumes sanguins circulants** (160ml/kg) permettant :
- Elimination des taux toxiques de bilirubine
Interruption du processus hémolytique sous-jacent, le cas échéant
- Techniques :
- *isovolumétrique* (in-out continu par 2 voies séparées)
- peut se faire en périphérie, plus rapide, moins de manipulations
- *discontinue* (pas 1 seule voie) : de 5 en 5cc si <1500g
- de 10 en 10cc si >1500g
- voie veineuse ombilicale
- durée maximale 90' dans la mesure du possible
- **Sang frais reconstitué** (GR concentrés + plasma : avertir la banque de sang)

Traitement: immunothérapie

- Incompatibilité Rhesus ou ABO:
 - Coombs direct positif
 - Hémolyse rapide: élévation de la bilirubine $> 0.5 \text{ mg/dl/h}$
- 2 cures en 48 hres d'Immunoglobulines 0.8 – 1g/kg iv par cure
- Photothérapie
- Attention aux liquides et à l'hypoglycémie