

# ictère et hyperbilirubinémie non conjuguée du nouveau-né

## 1. Arbres décisionnels

1.1: Bili totale en zone exsanguinotransfusion (dia 1 et 2)

1.2: Bili totale en zone photothérapie (dia 3 et 4)

## 2. courbes d'indication

2.1: nouveau-né 35 SA et plus (dia5)

2.2: nouveau-né prématuré (<35 SA)(dia 6 à 8)

## 3. Principes thérapeutiques

3.1: photothérapie avec principes et prescription (dia 9 et 10)

3.2: cas particulier du prématuré (dia 11 à 12)

3.3: BNL (bilirubine non liée) et BIE (bilirubine intra-érythrocytaire) (dia13)

3.4: albumine (dia14)

3.5: immunoglobulines polyvalentes (dia 15)

*Dr A. Cortey*

*UF clinique du CNRHP*

*Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale*

*Hôpital Trousseau; APHP;*

*Téléphone: 01 71 97 03 01; Télécopie: 01 44 73 68 40*

*anne.cortey@aphp.fr*

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

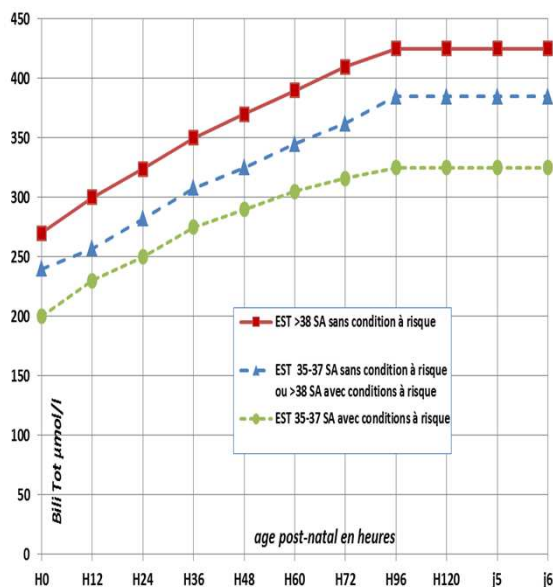
**CNRHp**  
Centre National de Référence  
en Hémobiologie Périnatale

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**



**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 ; infection; hypoalbuminémie avérée (<40g/l) ou suspectée (prématurité, hypotrophie...)

**INDICATION FORMELLE ETNN en URGENCE (délai<4h) SI:**  
Bili totale>500µmol/l  
Ou Bili totale>450µmol/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**

**BIND score clinique d'évaluation de sévérité de l'encéphalopathie aigue 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 aigue hyperbilirubinémique
<b>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
serri-cornia, apnée, ne s'alimente pas, convulsion, corna	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 aigue 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
	<b>total</b>	
	<b>BIND score</b>	

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 aigue 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**

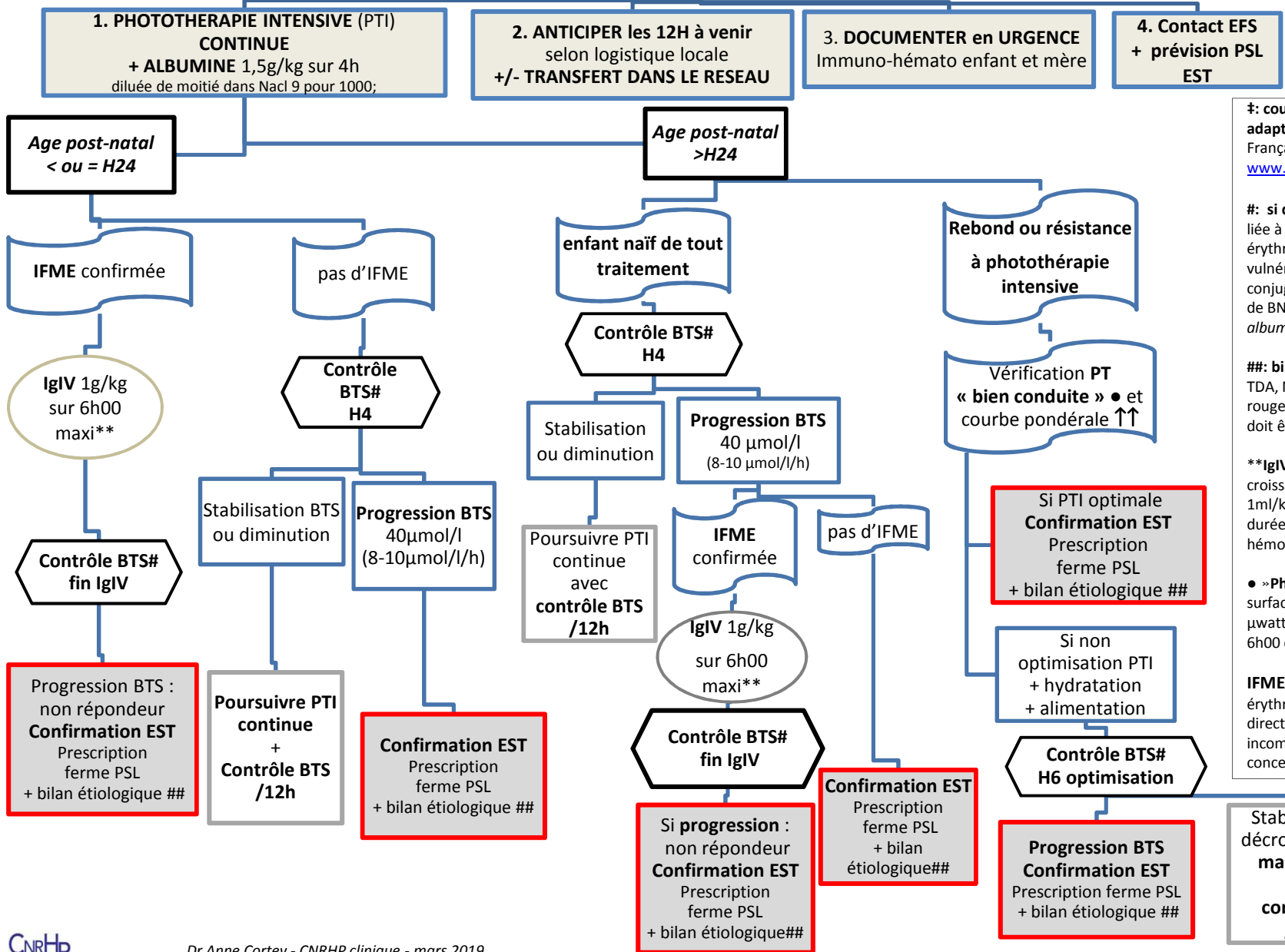
**1.  
PHOTOTHERAPIE INTENSIVE CONTINUE  
+  
ALBUMINE 1,5g/kg sur 4h\*  
+ contrôle H4-H6: bili +/- BNL# +/- BIE#**

**2.  
ANTICIPER les 12H à venir dans la logistique locale: Phototherapie 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% )**

**2/2**  
**BILI TOTALE SANGUINE (BTS) EN INDICATION EXSANGUINOTRANSFUSION SANS INDICATION FORMELLE (‡;#)**



‡: 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 neg pour ABO)

# BILI TOTALE SANGUINE (BTS) dans les INDICATIONS DE PHOTOTHERAPIE AVANT H36 de VIE

selon courbes adaptées à la situation clinique  
( BTS en âge post-natal en heure + âge gestationnel +/- condition à risque de neuro-toxicité) (#; ##)  
1/2

BTS en indication avant H24-H36 (#)  
ictère d'origine hémolytique très probable

PHOTOTHERAPIE INTENSIVE CONTINUE (PTI) pour 6 h00 et alimentation optimisée

SI Conditions à risque de neurotoxicité majorée de la bili en plus de l'hémolyse +ALBUMINE 1,5g/kg sur 4h\*

\*Albumine 20% diluée de moitié dans NaCl 9 pour 1000; renforce ou restaure les capacités de défense du Nné contre bilirubine libre (fiche albumine)  
\*\*IgIV: immunoglobulines polyvalentes. Débit croissant avec un débit maximal pour les premières 30 minutes de 1ml/kg/h, atteignant progressivement un maximum de 4 ml/kg/h sur une durée totale d'administration de 4 à 6h.  
Bloque immuno-hémolyse (fiche IgIV)  
Utilisé hors AMM et sous réserve disponibilité

Si pas PTI disponible ou perfusion albumine impossibles alors qu'indiqués ⇒ TRANSFERT

contrôle BTS (#) à H6 PT (dès la fin de la PT) + bilan étiologique##

BTS progresse de 60µmol/l (8 à 10µmol/l/h)

BTS +/- stable ou en diminution

‡ courbes d'indication de photothérapie adaptées à la situation clinique

- Si terme > ou = 35 SA: Courbe indication de photothérapie intensive (PTI = haute énergie (30µwatt/cm2/nm ou plus) sur surface maximale (360°); Archives Françaises de Pédiatrie Février 2017 et site SFN ou www.CNRHP.  
. Conditions à risque de neurotoxicité de la bili: hémolyse;albumine <40g/l; acidose; infection; signes neurologiques, prématurité  
. Si PTI absente, poser indication PT pour BTS 50µmol/l inférieure à BTS indication PTI.

- Si terme <35 SA: courbes indication proposées sur [www.CNRHP](http://www.CNRHP) car pas de consensus français à ce jour  
- Si BTS >50µmol/l du seuil indication PT : à considérer comme un signe de gravité ⇒ discuter albumine associée à PTI

#: 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 est à demander pour tout ictère dans les indications de traitement avec au minimum: groupe sanguin, TDA, NFS + rétic + frottis et une fois dosage de bilirubine conjuguée pour éliminer cholestase associée

Poursuivre PTI continue

Contrôle BTS/12h

Pas d'arrêt de PTI avant 72h00 si BTS>200 µmol/l + risque de rebond sur 8 jours

IFME ABO ou rhésus confirmée +IgIV 1gKg sur 6h\*\*

Pas IFME ou igIV non disponibles ⇒ Préparer EST

BTS en fin IgIV (H6 maxi)

BTS augmente 60µmol/L (8-10µmol/l/h) ⇒ EST

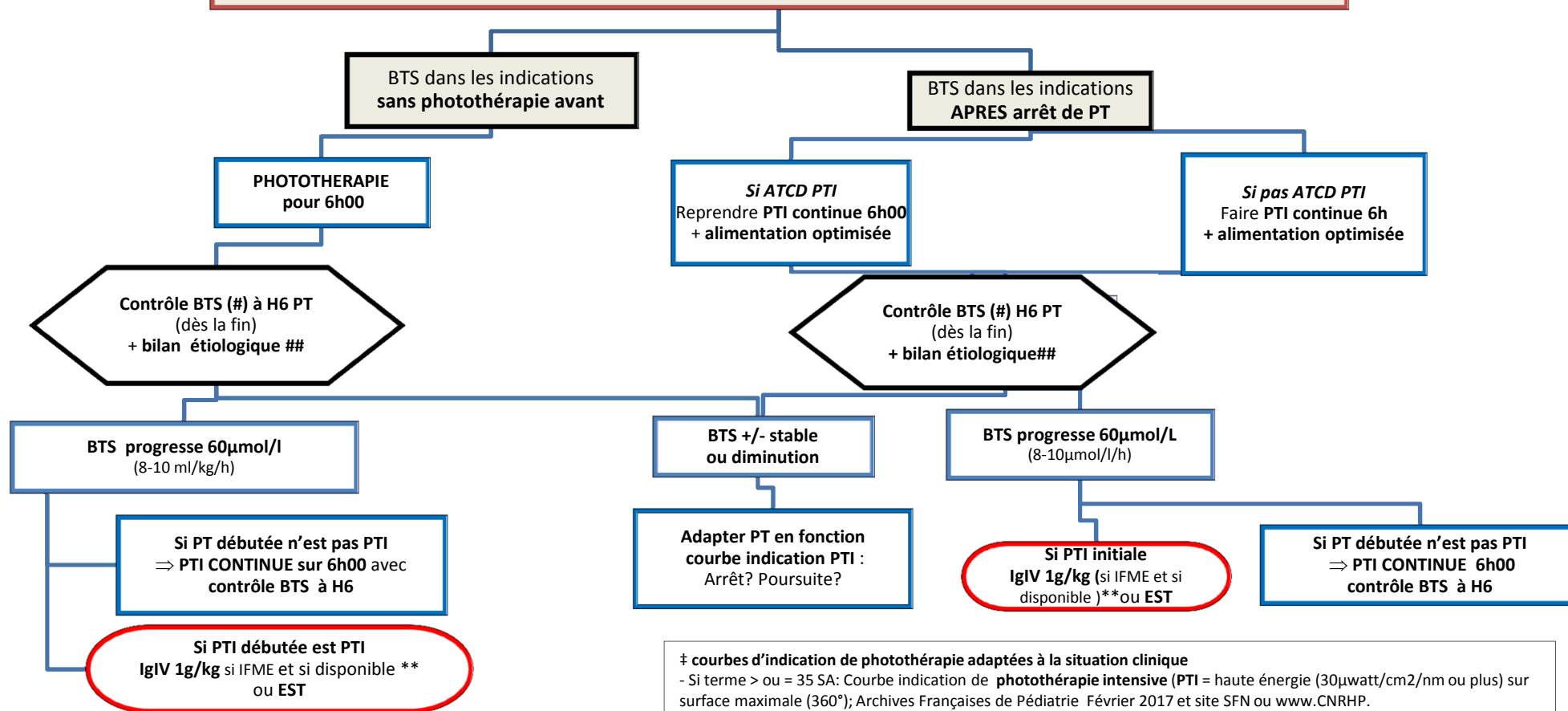
BTS Stable ou en diminution Poursuivre PTI continue avec BTS /12h00

## BILI TOTALE SANGUINE (BTS) dans les INDICATIONS DE PHOTOTHERAPIE APRES H36 DE VIE

selon courbes adaptées à la situation clinique

( BTS en âge post-natal en heure + âge gestationnel +/- condition à risque de neuro-toxicité) (‡; #)

2/2



### ‡ courbes d'indication de photothérapie adaptées à la situation clinique

- Si terme > ou = 35 SA: Courbe indication de **photothérapie intensive** (PTI = haute énergie (30µwatt/cm2/nm ou plus) sur surface maximale (360°); Archives Françaises de Pédiatrie Février 2017 et site SFN ou www.CNRHP.

. Conditions à risque de neurotoxicité de la bili: hémolyse; albumine <40g/l; acidose; infection; signes neurologiques, prématurité

. **Si PTI absente, poser indication PT pour BTS 50µmol/l inférieure à BTS indication PTI.**

- Si terme <35 SA: courbes indication proposées sur [www.CNRHP](http://www.CNRHP) car pas de consensus français à ce jour

- Si BTS >50µmol/l du seuil indication PT : à considérer comme un signe de gravité ⇒ discuter albumine associée à PTI

**#:** 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 est à demander pour tout ictère dans les indications de traitement avec au minimum: groupe sanguin, TDA, NFS + rétic + frottis et une fois dosage de **bilirubine conjuguée** pour éliminer cholestase associée

\*Albumine 20% diluée de moitié dans NaCl 9 pour 1000; renforce ou restaure les capacités de défense du Nné contre bilirubine libre (fiche albumine)

\*\*IgIV: immunoglobulines polyvalentes. Débit croissant avec un débit maximal pour les premières 30 minutes de 1ml/kg/h, atteignant progressivement un maximum de 4 ml/kg/h sur une durée totale d'administration de 4 à 6h. Bloque immuno-hémolyse (fiche IgIV)  
Utilisation hors AMM et selon disponibilité

## Indications de photothérapie intensive (PTI) et d'exsanguino-transfusion (EST) pour le nouveau-né de 35 SA et plus

(d'après American Academy of Pediatrics; clinical practice guidelines. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004; 114(1):297-316.)

Indications selon le dosage sanguin de bilirubine totale ou BTS (sans soustraction de la bilirubine conjuguée) exprimée en  $\mu\text{mol/l}$  pondéré par l'âge post-natal et la présence ou non de conditions à risque aggravé de neuro-toxicité de la bilirubine.

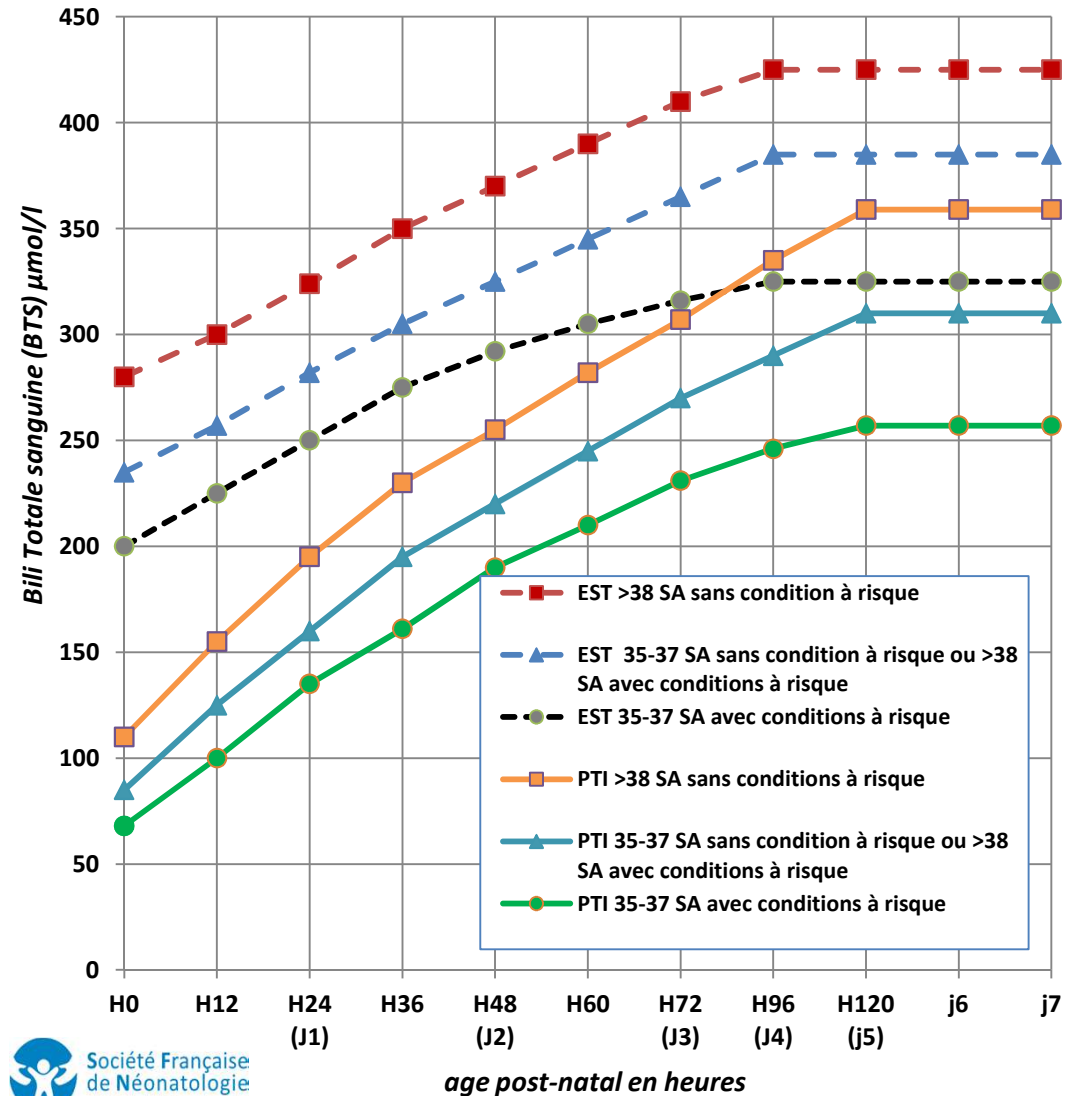
### Conditions à risque majoré de neuro-toxicité de la bilirubine :

- Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD....) ;
- signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...);
- acidose et hypoxie ;
- instabilité thermique ; infection ;
- hypoalbuminémie avérée (<40g/l) ou suspectée (hypotrophie...)

Si absence de dispositif de photothérapie intensive (PTI) poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine totale à  $50\mu\text{mol/l}$  plus basses que celles indiquées sur ces courbes

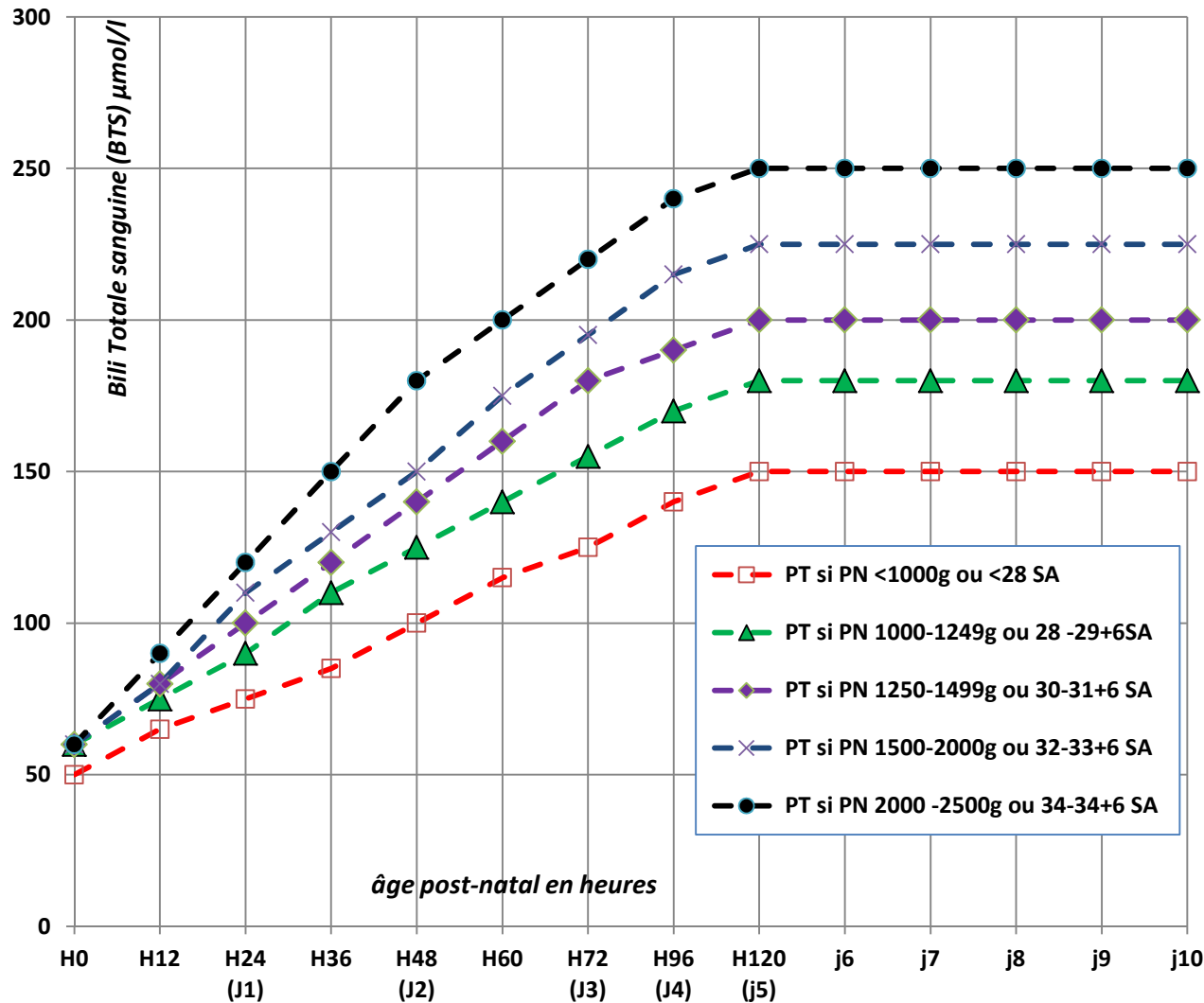
### Attention :

- l'absence de réponse du bilirubinomètre transcutané témoigne d'une hyperbilirubinémie dépassant les capacités de mesure ( $>350\mu\text{mol/l}$ ) et indique un démarrage de la PTI sans attendre le dosage de bilirubine
- Discuter une exsanguino-transfusion sans délai avec niveau 3 de néonatalogie du réseau si dosage de bilirubine totale est  $100\mu\text{mol/l}$  au-dessus de l'indication de PTI
- une hyperbilirubinémie sévère avec signes d'encéphalopathie aigüe avancée ou BIND Score 4 ou + (troubles de la vigilance, convulsions, retrocolis, opisthotonos,...) est une indication formelle d'exsanguino-transfusion.



# 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

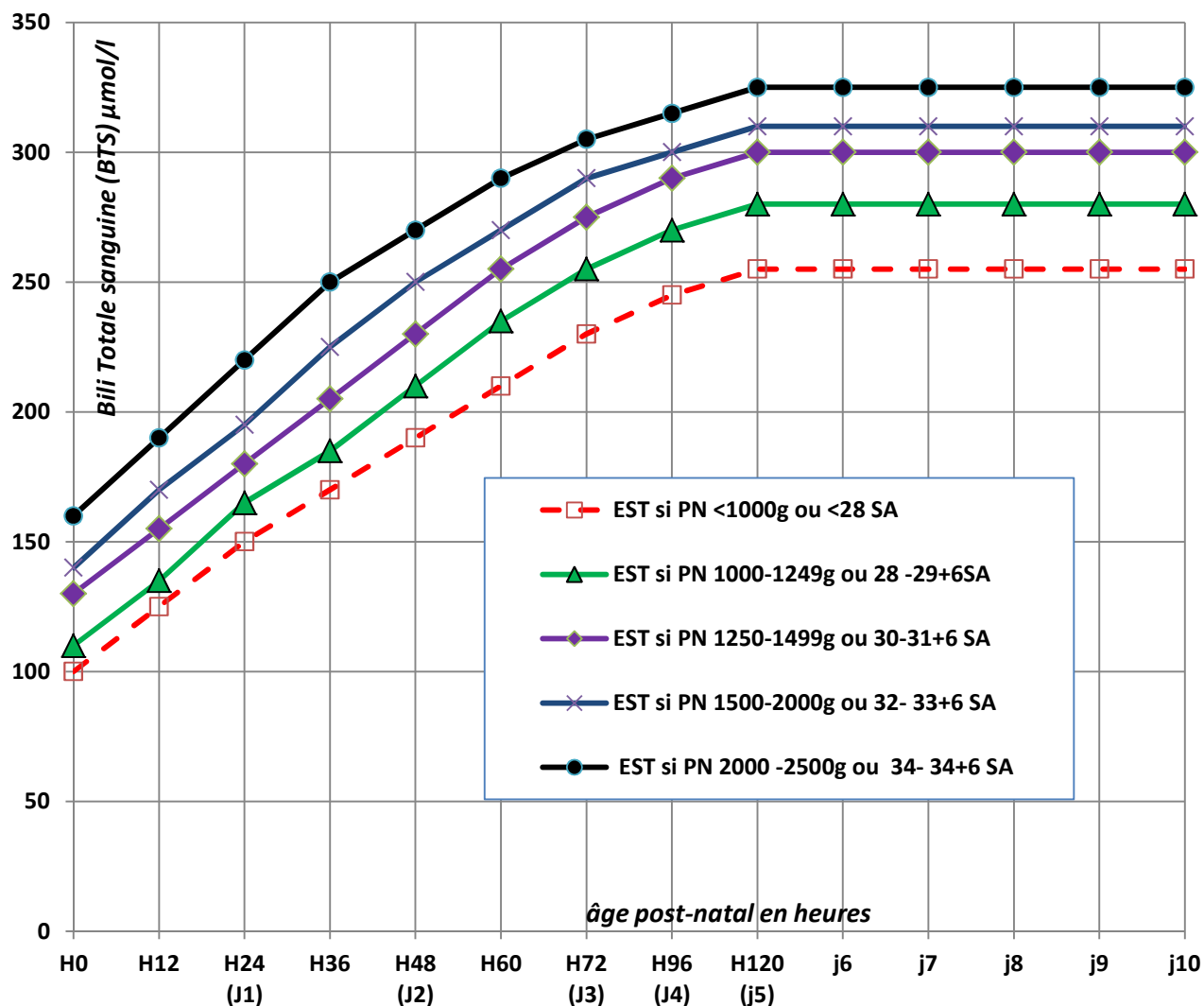
- Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD....) ;
- signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...)
- acidose et hypoxie ;
- instabilité thermique ; infection avérée

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.

# Courbes d'indication d'exsanguinotransfusion 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 neurotoxicité de la bilirubine :

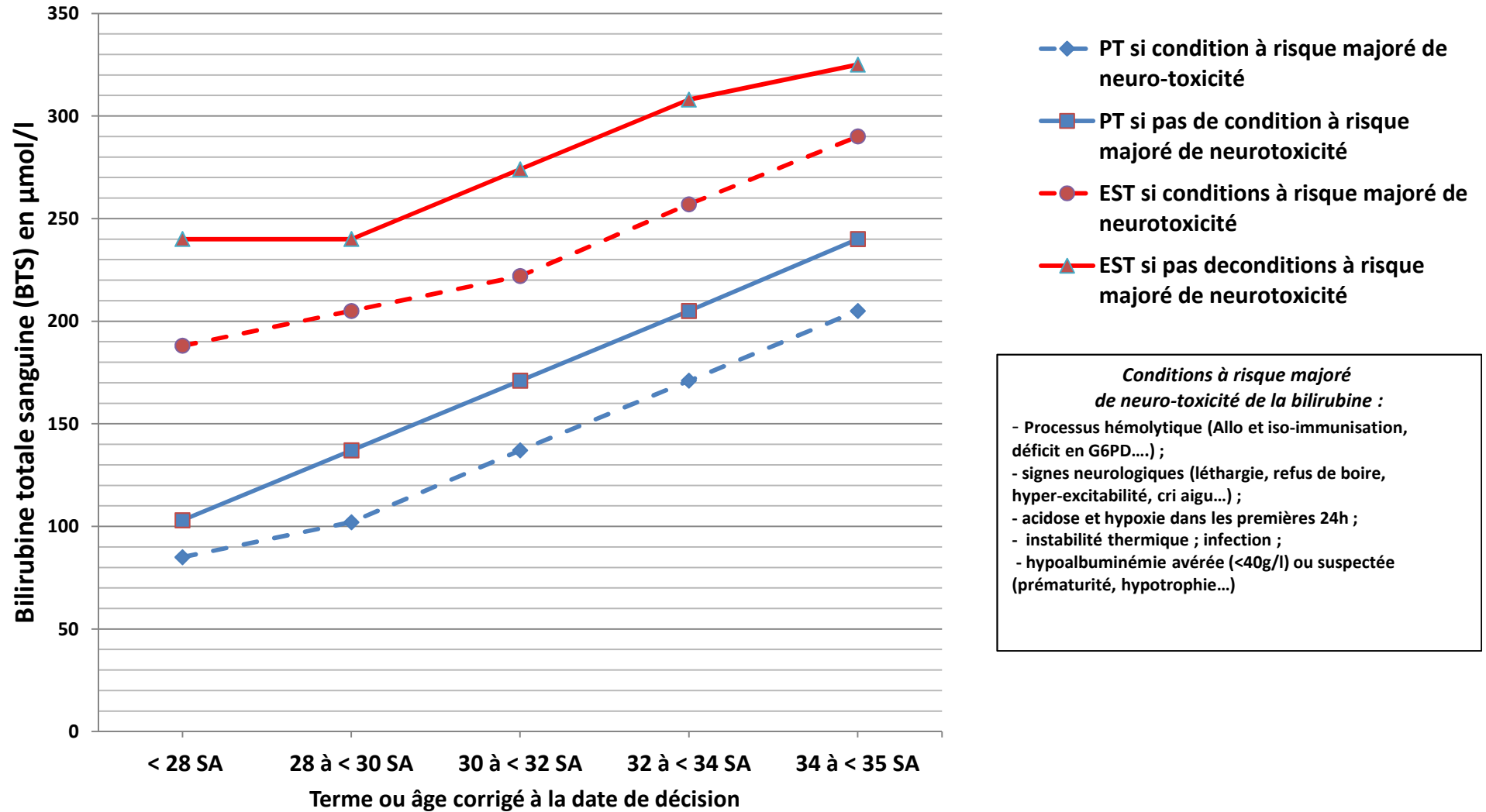
- Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD...);
- signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...);
- acidose et hypoxie;
- instabilité thermique et/ou infection avérée

Doivent faire envisager l'exsanguinotransfusion plus précocément (courbes d'indication au terme inférieur)



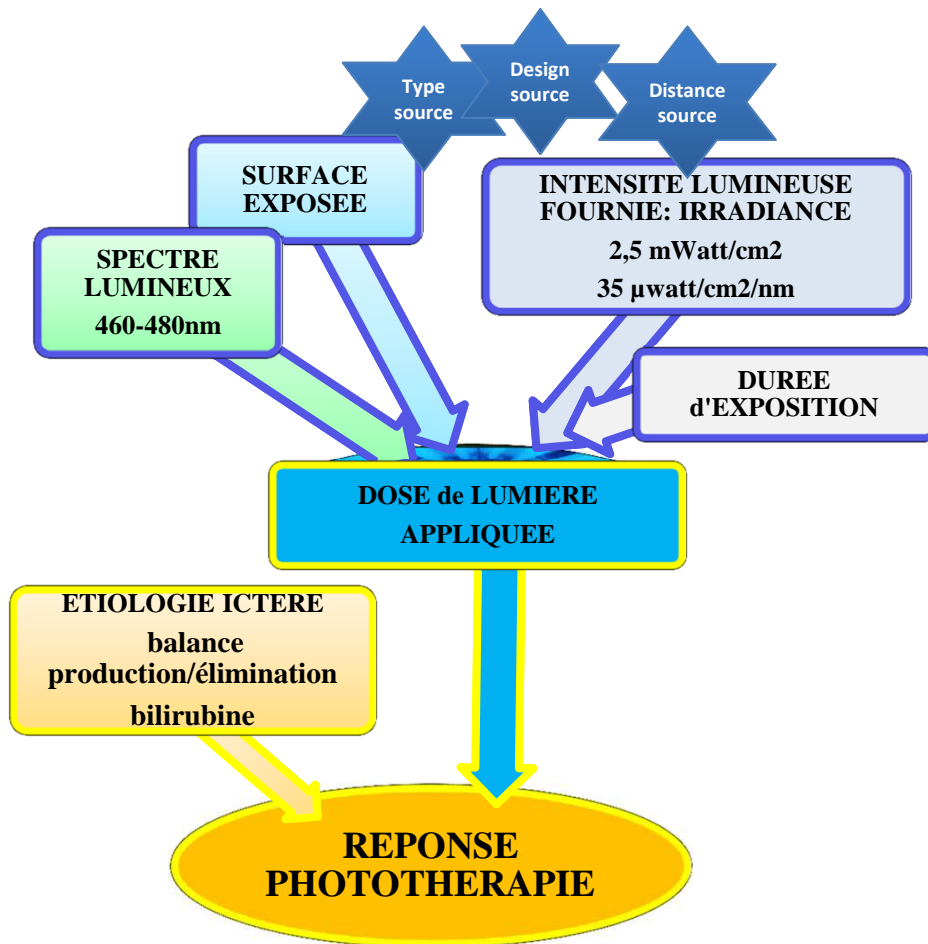
## Proposition de seuils d'indication de photothérapie et exsanguino-transfusion pour le nouveau-né prématuré < 35 SA\*.

Groupe de travail « hyperbilirubinemia of the newborn » de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP)  
d'après Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK and Stevenson DK in *Journal of Perinatology* (2012) 32, 660–664



# Photothérapie de l'ictère du nouveau-né

Les bases théorique de l'efficacité (réponse à la photothérapie) :  
dose de lumière et cause de l'ictère



## Quelques précisions importantes

- Photothérapie agit par **interaction lumière/ peau** (dans le spectre 450-480nm) en **augmentant les capacités de l'organisme à éliminer la bilirubine**
  - mais n'agit pas sur l'hémolyse
  - Pas d'UV dans les dispositifs de photothérapie
- Indication traitement ictère sur **dosage sanguin de bilirubine totale (μmol/l)**
  - **sans soustraction de la bilirubine conjuguée**; A discuter seulement si bili conjuguée (directe) dépasse 50% de la bilirubine totale
  - **Bilirubinémie (BTS) = bilirubine produite – bilirubine éliminée** (conjugaison hépatique+transit+ photothérapie)
- **Chaque dispositif de photothérapie a ses caractéristiques propres** qui influencent l'intensité lumineuse fournie et la surface exposée à la lumière donc la dose de lumière
  - Une source LED fournit une énergie lumineuse généralement supérieure à la source « lampes fluorescentes ».
  - La lumière LED est « froide » et générée de façon focalisée
- **L'intensité lumineuse fournie pour être efficace est fixée à 30-35μwatt/cm2/nm ou 2,5mwatt/cm2**
  - ☀ homogénéité sur la surface exposée
- **Photothérapie intensive: haute énergie** (irradiance dépassant 30mwatt/cm2/nm) et sur la **plus grande surface cutanée possible** (360° au mieux)
  - Pour mémoire le « tunnel » est à 70μwatt/cm2/nm dessus et dessous.

# Prescrire une photothérapie

BTS : dosage sanguin de bilirubine totale ; Btc : bilirubinométrie transcutanée ; PT : photothérapie ; PTI : photothérapie intensive ; EST : exsanguino-transfusion

## 1. Dose de lumière « théoriquement » efficace

### – selon

- **BTS** dosage sanguin de bilirubine totale (H post-nat) et **âge gestationnel** et **vulnérabilité**
- **Étiologie** suspectée de l'ictère

### – Donc prescrire


- **Type de dispositif et installation**
- **Durée de traitement (une séance=6h)**

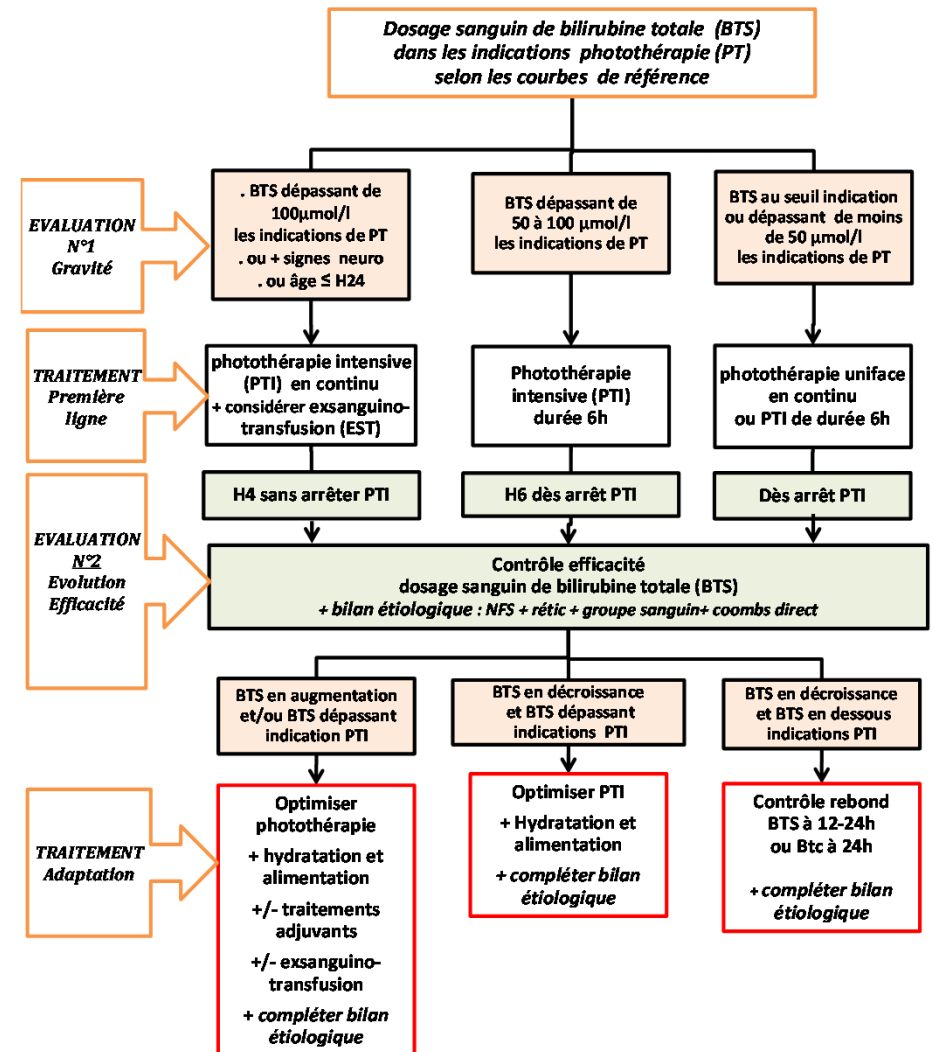
## 2. Surveillance:

### – Effets secondaires :

- Température
- Protection oculaire
- Donc **Monitoring** fonction vitale

### – Efficacité : BTS

- **dès la fin de la séance** car reflète au temps T équation (bili produite – bili éliminée)
-  Valeur d'évaluation transcutanée (Bilirubinomètre) sujette à caution dans les 24h00 suivant la PT



## Nouveau-né prématuré : Indications de photothérapie - 2/2

- **De nombreuses courbes d'indication disponibles** (cf pages suivantes):
  - Sont des **avis d'experts** mais , comme chez le Nné à terme, rien de « evidence based »
  - Seuils d'indication sont définis par des algorithmes (NICE) ou des analyses rétrospectives d'ictères nucléaires (USA, Japon, Norvège) et toujours sur des populations restreintes (surtout Japon) et très hétérogènes
  - **Interprétation dosage de bilirubine totale par rapport aux courbes d'indication va se faire de façon variable**
    - selon terme et âge post-natal (NICE; Hollande; Norvège et Japon)
    - ou en fonction du terme en âge corrigé après J7 (USA):
    - 🙌 appliquer ce qui est précisé
  - **Le risque d'être trop permissif par rapport à l'hyperbilirubinémie** est toujours souligné
  - La période où l'adaptation métabolique est le plus influencée par l'instabilité du nouveau-né donc celle où il est le plus « vulnérable » par rapport à la toxicité de la bilirubine ne peut être < 5 jours (pente des indications)
  - **Le raisonnement quelle que soit la courbe choisie doit prendre en compte les conditions à risque aggravé de neurotoxicité** (processus hémolytique, acidose et hypoxie dans les premières 24h ; sepsis, hypoalbuminémie avérée (<40g/l) ou suspectée (prématurité, hypotrophie...) qui abaissent le seuil d'indication pour un âge post-natal donné .
    - courbe à haut risque et à bas risque
    - Intérêt des dosages de BNL et /ou BIE pour optimiser prise en charge lors conditions à risque et repérer situation à risque augmenté
- **Ces seuls d'indication valent pour une photothérapie dite « efficace »:**
  - intensité lumineuse fournie par le dispositif de 30 à 35μwatt/cm<sup>2</sup>
  - et sur la plus grande surface exposée possible.
- Mais, les intensité lumineuses dépassant 45μwatt/cm<sup>2</sup>/nm sont actuellement « questionnées » chez les plus immatures
- **l'installation** est donc essentielle sur les petits poids.
- Les **appareils équipés de LED** ont démontré moins d'effets indésirables: troubles de la régulation thermique, hydro-électrolytiques que ceux équipés de tubes fluorescents
- Les **dispositifs de photothérapie de contact** (de développement et diffusion encore limités car récent) rendent accessibles à une intensité lumineuse efficace plus de surface cutanée avec moins d'effets secondaires.
  - Ils permettent aussi le traitement de l'ictère (souvent prolongé chez le prématuré car glycurono-conjugaison induite plus tardivement) s'intègrent aux soins de développement (peau à peau)
- **L'albumine** comme adjuvant thérapeutique devrait être plus souvent discutée (cf fiche albumine)

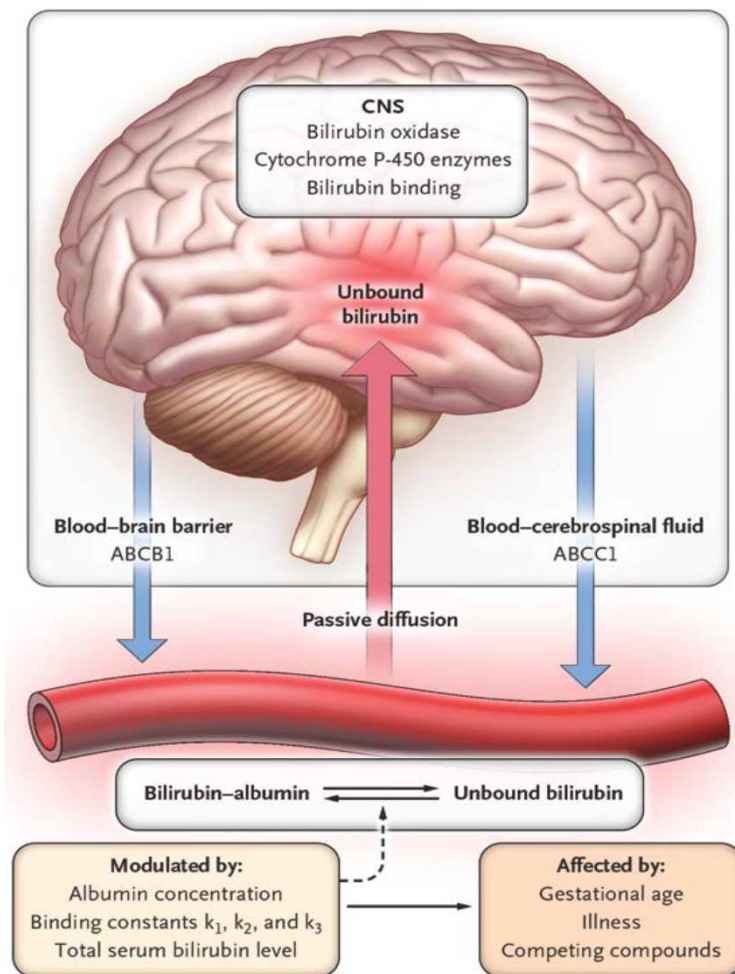
# Nouveau-né prématuré : Indications de photothérapie - 1/2

**Pas de recommandations consensuelles mais...  
Consensus sur une vulnérabilité à la bilirubine du  
système nerveux augmentée chez le prématuré par  
rapport au nné à terme**

**Relationship of albumin-bound and unbound bilirubin levels in the vascular space to the entry and disposition of unbound bilirubin and its clearance from the central nervous system (CNS).**

Watchko J. F., Tiribelli C., Bilirubin-Induced Neurologic Damage - Mechanisms and Management Approaches; N Engl J Med 2013;369:2021-30.

- **Valeurs de BTS associées à séquelles neuro plus basses** que pour >35 SA sans vraie valeur prédictive.
- **BNL et/ou BIE ont une meilleure valeur prédictive** mais rarement disponibles et pas consensus.
- **Neuro-toxicité de la bilirubine** est probablement une **combinaison entre**:
  - les valeurs de **bilirubine totale circulante (BTS)** et de **bilirubine libre non liée à l'albumine (BNL)**
  - et les **caractéristiques individuelles** de susceptibilité et capacités de défense du système nerveux central  
*(cf schéma ci-contre)*
- **Variabilité interindividuelle de tous ces paramètres chez le prématuré pour un même âge gestationnel et un même âge post-natal >> celle chez nouveau-nés > 35 SA; et encore plus dans les 72 premières heures.**
  - Pondération des indications par les **conditions à risque aggravé de neurotoxicité**: Processus hémolytique, acidose et hypoxie dans les premières 24h ; sepsis, hypoalbuminémie avérée (<40g/l) ou suspectée (prématurité, hypotrophie...)
  - Attention aux courbes indication qui ne vont pas tenir compte de l'action combinée décrite ci-dessus
    - seuils en plateau à partir de H48
    - indication en fonction du poids de naissance



# Dosage des fractions de la bilirubine: Interêt en pratique clinique

## bilirubine non liée (BNL) et Bilirubine intra-érythrocytaire (BIE)

### Bilirubine non liée à l'albumine: BNL

(soit UB de la littérature anglo-saxonne)

- **Dosage de la fraction de bilirubine libre** (ou non conjuguée) **non liée à l'albumine**; correspond à la fraction de bilirubine circulante qui peut passer la barrière hémato-encéphalique
- Dosage BNL prend en compte **2 facteurs biologiques de risque accru d'atteinte neurologique** par hyperbilirubinémie: hypoalbuminémie et présence de compétiteurs de la liaison B-A
- Dosage s'exprime en  $\mu\text{g/dl}$
- **Interprétation:**
  - A ce jour au CNRHP sont reconnus comme devant faire discuter une escalade thérapeutique **une valeur de BNL > 1 $\mu\text{g/dl}$  si terme 37 SA et BNL > 0,8 $\mu\text{g/dl}$  si terme entre 35 et 37 SA et BNL > 0,5 $\mu\text{g/dl}$  si terme <28 SA**
  - L'analyse de l'informativité du rapport BNL/BTS est en cours
  - **Ininterprétable si bili conjuguée >10% BTS et/ou si prise de paracétamol dans les 48h00 précédentes**

### Bilirubine intra-érythrocytaire: BIE

- **Dosage de la fraction de bilirubine liée aux phospholipides de la membrane du globule rouge**
- Dosage BIE prend en compte **en plus des facteurs de la BNL la liaison de la bilirubine aux phospholipides membranaires** (composant de toutes les membranes (système nerveux, barrière...))
- Dosage s'exprime en  $\mu\text{mol/l}$  de globules rouges
- **Interprétation**
  - **Valeurs normales hautes sont pour le CNRHP définies comme 12 $\mu\text{mol/l}$  GR chez le nouveau-né <37 SA et 17 $\mu\text{mol/l}$  GR chez le nouveau-né à terme.**
  - Importance de ce dosage chez les nouveau-nés prématurés ou en cas de BNL ininterprétable.

- permettent d'apprécier la **qualité de la liaison bilirubine-albumine chez tous les individus** donc les capacités de défense de chaque individu face à l'agression par la bilirubine **et de définir les situations plus à risque de neuro-toxicité;**

- **Aide à la décision mais le délai d'obtention des dosages ne doit pas faire différer un choix thérapeutique urgent** (perfusion albumine+/- exsanguino-transfusion); au pire ces dosages permettront de valider à postériori un choix;

# Albumine:

## place dans la prise en charge de l'hyperbilirubinémie néonatale

- **Prérequis:**
  - L'albumine chez le nouveau-né :
    - quantité et qualité très variables suivant l'individu (prématurité, hypotrophie...)
    - capacités de liaison progressent avec l'âge gestationnel et post-natal.
  - Liaison bilirubine/albumine instable (déplacement par acidose, médicaments compétiteurs, ...)
  - Interaction physiologique de l'albumine avec
    - métabolisme néonatal de la bilirubine: albumine favorise le transfert de la bilirubine vers le métabolisme hépatique (conjugaison , première étape élimination)
    - Bilirubine non conjuguée circulante : limite son passage à travers la barrière hématoencéphalique mais aussi représente la « cible principale » de la photothérapie
- **Ce qui est « démontré »:**
  - BNL et BIE sont mieux corrélées au devenir neurologique des nouveau-nés ictériques que le dosage de BTS
  - Tableaux clinique d'ictère nucléaire décrits chez le prématuré pour des « valeurs basses » de dosage de BTS
  - Capacités de liaison de la bilirubine par l'albumine conditionnent le risque neurologique
  - Etudes expérimentales récentes chez le rat Gunn :rôle neuro-protecteur d'une perfusion d'albumine
- **En pratique ce qui est recommandé:**
  - **Abaisser les seuils d'indication de photothérapie en cas de situation à faible capacité de liaison bilirubine-albumine pour réduire le risque d'atteinte neurologique hyperbilirubinémique (nouveau-né prématuré (Hollande et USA)**
  - **Perfusion d'albumine (1,5g/kg d'albumine 20% diluée de moitié avec NaCl 9 pour mille sur 4h):**
    - **Absence de disponibilité de dosage de BNL et/ou de BIE** ou délai de mise à disposition de ce dosage >2h00 et situation menaçantes:
      - hyperbilirubinémies seuil exsanguino-transfusion (ou 50  $\mu\text{mol/l}$  en dessous du seuil) en attente de sa réalisation (préparation des PSL, transfert...),
      - hyperbilirubinémies hémolytiques en indication de photothérapie avant 24-36h00 de vie
      - Enfants « vulnérables » avec condition à risque aggravé neuro-toxicité.
    - **Dosage de BNL et/ou BIE**, l'expérience actuelle du CNRHP permet de discuter une indication d'albumine pour :
      - BNL > 0,8  $\mu\text{g/dl}$  et/ou de BIE >13  $\mu\text{mol/l}$  de globules rouges chez le nouveau-né < 37 SA avec BL >0,5 $\mu\text{g/dl}$  si 28 SA ou moins
      - BNL > 1 $\mu\text{g/dl}$  (et de BIE>17  $\mu\text{mol/l}$  de globules rouges) s'il est né à 37 SA ou plus

## Immunoglobulines intra-veineuses polyvalentes place dans la prise en charge de l'hyperbilirubinémie

Les immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses ont été proposées dans le traitement des icterès d'origine immunologique c'est-à-dire les incompatibilités « Rhésus » et ABO.

- **Le mécanisme d'action sur le conflit Ag/Ac** n'est pas bien compris mais il est démontré que l'efficacité repose sur un **blocage de l'hémolyse des globules rouges sensibilisés**;
- **Les études disponibles** (randomisées)
  - incluent plus de maladie hémolytiques rhésus que ABO, avec critères d'inclusion, doses utilisées (0,5g/kg à 1,5g /kg) hétérogènes
  - peu d'études prospectives et série comparant des époques avec ou sans photothérapie intensive**concluent à une réduction significative du recours à l'exsanguino-transfusion** et (pour 3 d'entre elles) de la **durée de photothérapie**.
- Néanmoins le coût, la pression sur les donneurs de plasma et la caractère indispensable de ce produit dans la prise en charge des déficits immunitaires au regard des fortes tensions d'approvisionnement associés à des données contradictoires sur des effets secondaires possibles (entérocolite) font recommander de **restreindre la prescription aux formes sévères d'hyperbilirubinémie par incompatibilité érythrocytaire** dans lesquelles l'activité hémolytique est intense faisant **progresser la bilirubine totale de 8 à 10  $\mu\text{mol/l/h}$  malgré une photothérapie intensive bien conduite** (c'est-à-dire pour éviter une exsanguino-transfusion) . (avis d'experts NICE et AAP).
- Il apparait exister un **effet dose** avec une meilleure efficacité suggérée pour les doses dépassant 0,5g/kg. La **dose de 1g/kg est proposée sur 4 à 6 heures avec contrôle efficacité** (et du caractère répondeur ou non du sujet) évaluable **dès la fin de la perfusion**.
- *Il est à noter que cette indication n'est pas retenue en France par le CEDIT ni l'AFSAPS ; elle l'est en revanche en Angleterre, aux USA, au Canada.*