

## Ictère du nouveau-né

### Définition

- Coloration jaune des téguments (bilirubinémie > 50-70  $\mu\text{mol/l}$ )
- Symptôme très fréquent chez le nouveau-né, 10-30% des nouveau-nés à terme, fréquent chez le prématuré, d'autant plus que l'âge gestationnel est faible
- Majorité des cas : bilirubine non-conjuguée

### Généralités

- Banal le plus souvent : en maternité (ictère physiologique) ou ictère qui se prolonge (lait maternel)
- Mais la bilirubine est un pigment neurotoxique
  - **Bilirubine non conjuguée** : fraction non liée à l'albumine, peut passer la barrière hémato-encéphalique (perméabilité transitoire à la naissance)
  - **Ictère nucléaire** (encéphalopathie bilirubinique) : encéphalopathie toxique irréversible par atteinte des noyaux gris centraux, risque de surdité ++ par atteinte des voies auditives, seuil critique à 350  $\mu\text{mol/L}$
- Peut révéler un conflit auto-immun, une cholestase

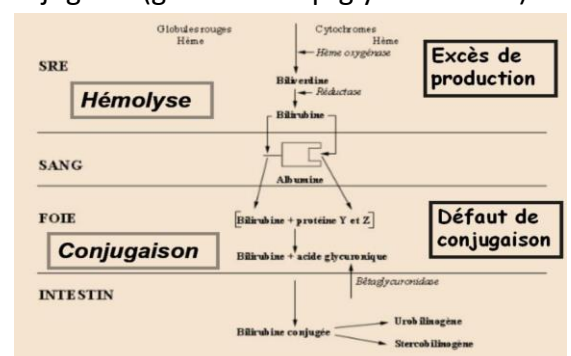
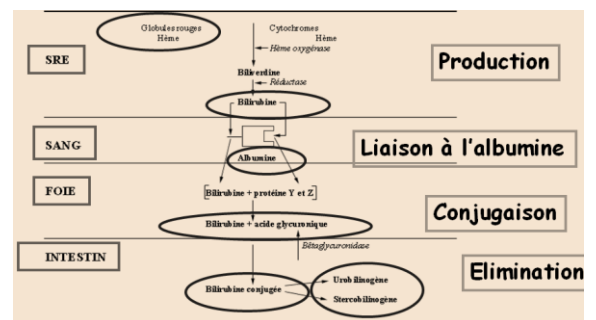
### Métabolisme de la bilirubine

- **Système Réticulo-Endothélial** : la bilirubine provient de la dégradation de l'hème (80%) et des cytochromes (20%). L'hème est ensuite transformée en biliverdine grâce à l'hème-oxydase puis en bilirubine grâce à une réductase. La bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire.
- **Vasculaire** : la bilirubine peut être soit liée à l'albumine (2 sites de liaison), soit libre. Une partie de cette forme libre pourra se fixer sur les sites cutanés, la partie restante est la seule toxique pour l'organisme. A noter que le dosage de la bilirubine ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine.
- **Foie** : la bilirubine est captée au pôle vasculaire de l'hépatocyte. Deux protéines de transport (Y, Z) transportent la bilirubine libérée de l'albumine vers l'hépatocyte. Dans l'hépatocyte, conjugaison à l'acide glycuronique (glycuronyl-transférase). Passage au pôle biliaire de l'hépatocyte, puis dans la voie biliaire, puis dans le duodénum.
- **Intestin** : transformation en urobilinogène (réabsorbé, donne urobiline, éliminée dans les urines) et en stercobilinogène (puis stercobiline, éliminée dans les selles).
- Certaines bactéries intestinales sont capables de déconjuguer (grâce à la  $\beta$ -glycuronidase) la bilirubine qui repasse dans la circulation générale

### Physiopathologie

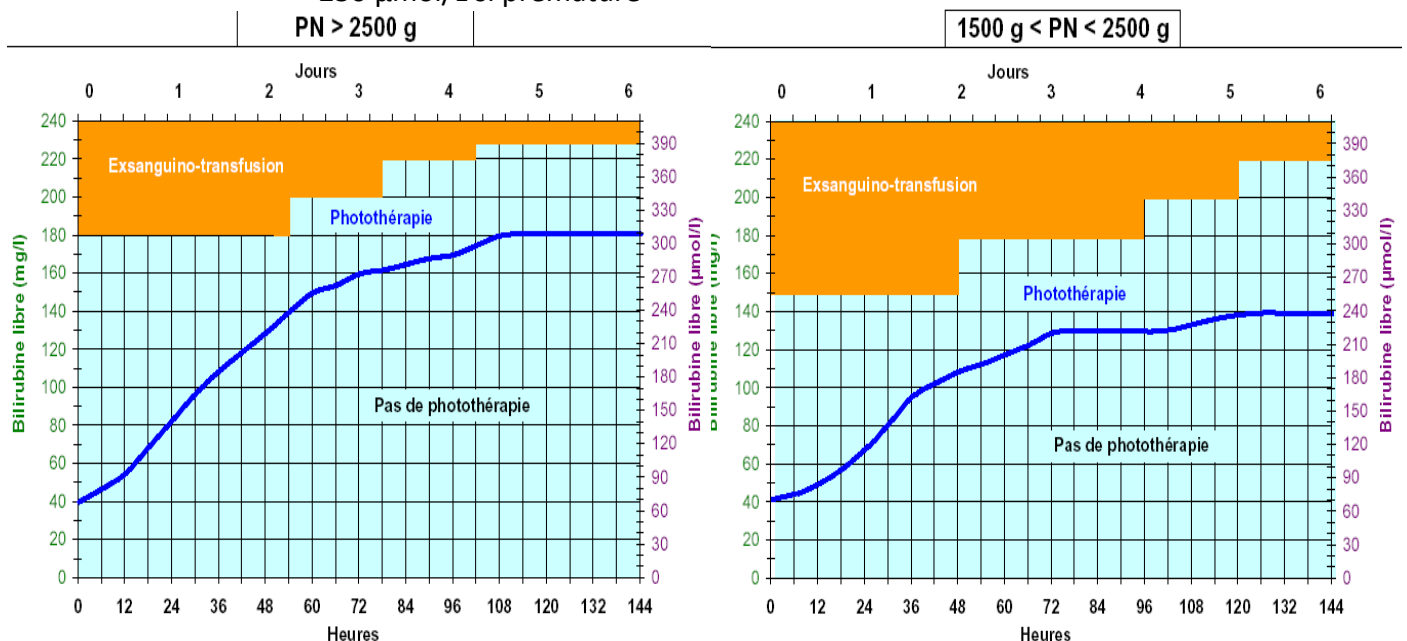
Déséquilibre temporaire entre production et élimination :

- Excès relatif de production de bilirubine dans le Système Réticulo-Endothélial (SRE), à partir de l'hème de l'hémoglobine → fragilité érythrocytaire
- Immaturité de la glucurono-conjugaison hépatique de la bilirubine +++, préalable obligatoire à l'élimination urinaire et digestive ++ → insuffisance de clairance hépatique (fréquence chez le prématuré)
- Recyclage entéro-hépatique



## Intensité de l'ictère

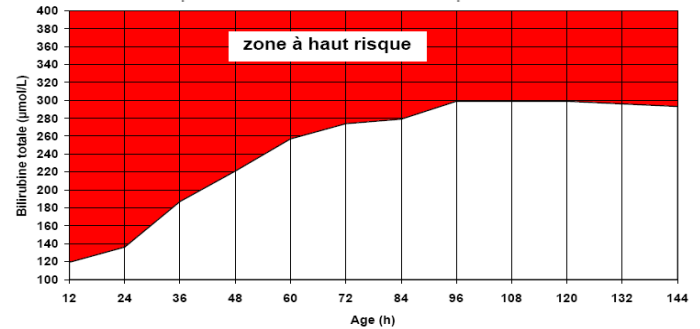
- **Mesure par dosage sérique** → mesure de référence
- **Estimation par bilirubinométrie transcutanée** :
  - **Principe** : spectrophotométrie : émission de lumière, analyse de la lumière réfléchiée dans les longueurs d'onde d'absorption de la bilirubine, non invasif (pas de ponction veineuse), cinétique avant photothérapie +++
  - **Types** : 2 types de bilirubinomètres :
    - **Minolta (biliflash)** : index à rapporter à une courbe, >36 SA, >2500 g
    - **Bilicheck** : mesure indirecte bilirubine sérique totale, >32 SA, > 1500 g
  - Ne remplace pas un dosage sérique
  - Toute mesure transcutanée au-delà du seuil de photothérapie doit conduire à un dosage sanguin
  - En pratique, sert d'évaluation initiale lorsqu'il existe une jaunisse clinique ou en présence de facteurs de risque
  - Moins fiable sur peau pigmentée, en cas de polyglobulie, chez le prématuré, après photothérapie
  - Dosage sanguin nécessaire si discordance clinique et mesure transcutanée
- **Indication de l'évaluation d'une bilirubine transcutanée +/- sérique** :
  - Présence d'un ictère clinique → immédiatement
  - Présence de facteurs favorisant la survenue d'un ictère → systématiquement dès H12 : antécédents de photothérapie dans la fratrie, origine géographique (Asie du Sud-Est), âge gestationnel < 38 SA, présence de céphalématome, d'ecchymoses importantes, macrosome né de mère diabétique, asphyxie périnatale, polyglobulie, infection materno-fœtale, incompatibilité avec test de Coombs positif ou autre maladie hémolytique
  - Risque sous-estimation de l'ictère en cas de peau pigmentée (conjonctives ++)
- **Normes** :
  - **Hyper-bilirubinémie non-conjuguée pathologique** :
    - Fonction du poids de naissance, de l'heure de vie, taux > 10 % du poids corporel si poids de naissance < 1500 g
    - Danger si taux > à 350  $\mu\text{mol/L}$
    - Indication des Potentiels Evoqués Auditifs : > 300  $\mu\text{mol/L}$  si nouveau-né à terme ou > 250  $\mu\text{mol/L}$  si prématuré



## Traitement

- **Indications** : fonction de la bilirubine totale et du niveau de risque faible, moyen ou élevé d'ictère nucléaire, défini en fonction de l'âge gestationnel et de l'existence ou non de facteurs aggravants (anémie hémolytique (allo-immunisation, déficit en G6PD), signes neurologiques (sommolence significative), asphyxie périnatale, instabilité thermique, infection, acidose

Risque	Age gestationnel (SA)	Facteurs aggravants
Faible	> 38	Non
Moyen	35 à 37	non
	> 38	oui
Elevé	35 à 37	oui



- **Photothérapie** : dans les zones pathologiques, conventionnelle (rampe) ou intensive (tunnel), continue (forme sévère++) ou discontinuée (par séance de 4h), efficacité par diminution des concentrations de bilirubine : dépend de la surface cutanée exposée (à optimiser), de l'énergie rayonnante et de la longueur d'onde de la lumière, action sur bilirubine non-conjuguée à 2 mm sous l'épiderme, modification de la bilirubine par photo-isomérisation structurelle en luminorubine hydrosoluble excrétée dans les urines, chute du niveau de bilirubine plus importante dans la peau que dans le sérum, nécessité de surveillance régulière de l'intensité et du spectre de la lumière par radiomètre homologué

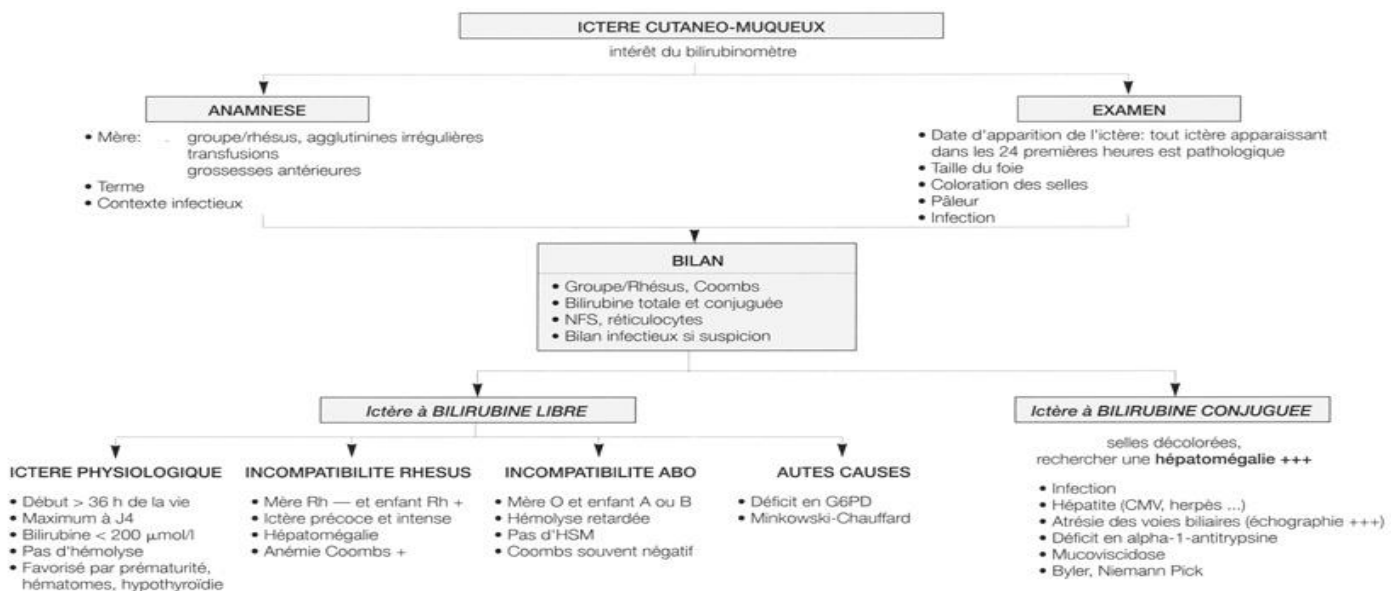
### ➤ En pratique :

- **Avant** : prescription médicale, informations des parents, fonctionnement de l'appareil, positionner le nouveau-né < 50 cm
- **Pendant** : bébé nu ++ (sans couche ni bonnet), protection oculaire +++, hydratation (augmentation de la ration hydrique entre 10-20%), surveillance (poids, hydratation, diurèse, température, monitoring, saturation, fréquence cardiaque), vérifier régulièrement la position des lunettes



- **Exsanguino-transfusion** :

- **Objectifs** : épurer la bilirubine, épurer les anticorps immuns, corriger l'anémie
- **Principe** : échange de 2 masses sanguines, utilisation de sang total reconstitué O<sup>négatif</sup> ou de groupe compatible avec la mère et l'enfant
- **Indications** : exceptionnelles : allo-immunisation Rhésus, rarement ABO, anémie hémolytique sévère (déficit en G6PD), hyper-bilirubinémie ne s'améliorant pas sous photothérapie intensive continue



## Ictère à bilirubine non-conjuguée

### Orientation diagnostique

- **Ictère simple du nouveau-né** : ni précoce, ni prolonge (jamais avant 24h, maximum à J4, doit avoir disparu à J10), apparition descendante et disparition ascendante
  - Ictère « Physiologique » = pas de cause pathologique :
    - **Accumulation de bilirubine** : les globules rouges du nouveau-né ont une demi-vie plus courte. L'hème oxydase (sécrétée sous l'influence de l'adrénaline et du glucagon) et cytochromes ont une activité très importante.
    - **Captation** : flux sanguin shunte le foie par le biais du canal d'Arantius. Protéines Z et Y synthétisées uniquement en post-natal.
    - **Foie** : glycuronyl-transférase synthétisée progressivement après la naissance. Synthèse de l'acide glucuronique dépendant des apports énergétiques faibles dans les premières heures
  - Diagnostic d'élimination
  - Test de Coombs direct négatif, pas d'incompatibilité dans le système ABO
  - Examen clinique normal en-dehors de l'ictère, potentiellement dangereux pour le SNC
  - Majoration par : hypothermie et hypoglycémie (déficit d'apport d'acide glucuronique, activation de l'hème-oxydase), hypoxie/asphyxie périnatale (retard de fermeture du canal d'Arantius, synthèse retardée des enzymes), collections (Bourse Séro-Sanguine, céphalématome sanguines (résorptions), polyglobulie, prématurité
  - Attention à l'Immunsation Materno-Fœtale : contexte infectieux périnatal à rechercher, ictère souvent plus précoce, signes cliniques
- **Immunsation Rhésus** :
  - **Allo-immunsation anti-D +++** (parfois anti-c, anti-K) : conflit immuno-érythrocytaire fœto-maternel (mère Rh- mise en présence d'hématies fœtales Rh+) → fabrication d'Agglutinines anti-D → destruction des hématies Rh+
    - **Historiquement** : avant le dépistage et la prévention, fréquence ++
      - ✓ **Anténatal** : anasarque par anémie fœtale, Mort Fœtale *In Utero* (*in utero*, la bilirubine fœtale est épurée par le foie maternel)
      - ✓ **Postnatal** : anémie, ictère majeur → exsanguino-transfusion ++
    - **Actuellement** :
      - ✓ **Diagnostic anténatal +++** : anamnèse, groupage et Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI) maternelles au 1<sup>er</sup> examen prénatal, suivi RAI par mois si Rh-, type d'allo-immunsation si positivité, surveillance écho-doppler des signes d'anémie fœtale, thérapeutique anténatale possible (transfusion *in utero*), prise en charge néonatale programmée
      - ✓ **Prévention** : par injection d'immunoglobulines anti-D à toute femme Rh- en situation à risque d'immunsation et systématiquement en post-partum (anti-D IV ou IM d'origine humaine ROPHYLAC®)
    - 1<sup>ère</sup> cause d'hémolyse en période néonatale :
      - ✓ **Anamnèse** : antécédents dans la fratrie, antécédents obstétricaux, si mère Rh- → RAI
      - ✓ **Clinique** :
        - ❖ **Ictère hémolytique** : apparition précoce (avant 24h), intensité variable, aggravation rapide (24-48 heures)
        - ❖ **Anémie** : pâleur
        - ❖ **Hépto-splénomégalie**
        - ❖ Evolution spontanée vers l'ictère nucléaire

- ✓ **Bilan** : groupage, Rh, NFS (Hb < 12 g/dL), réticulocytes élevés, hyperbilirubinémie non-conjuguée, Coombs direct et indirect +
  - ✓ **Prise en charge** : programmée en niveau 3 si diagnostic anténatal, hospitalisation néonatale, surveillance rapprochée et prolongée de la bilirubine et de l'hémoglobine, hydratation sur cathéter veineux ombilical (KTVO) ou Voie Veineuse Périphérique (VVP), photothérapie intensive continue d'emblée +/- transfusion +/- exsanguino-transfusion
- **Immunsation ABO** (mère O, enfant A ou B) : allo-immunsation anti-A ou anti-B, hémolyse moins sévère que dans l'immunsation rhésique, pas de début anténatal, ictère précoce +/- prolongé, anémie, test de Coombs direct souvent négatif (50%)
  - **Diagnostic** : mise en évidence chez l'enfant d'anticorps immuns anti-A ou anti-B
- **Autres hémolyses** :
  - **Déficit enzymatique** :
    - **Déficit en G6PD** : hyperbilirubinémie parfois sévère avec risque d'ictère nucléaire, anémie aigüe (rare en période néonatale)
      - ✓ **Événement déclencheur** : médicament, infection, fèves
    - **Déficit en pyruvate kinase**
  - **Anomalie globulaire** :
    - **Sphérocytose** (maladie de Minkowski-Chauffard)
- **Ictère prolongé** :
  - **Allaitement au sein** : inhibition de la conjugaison hépatique de la bilirubine par des constituants lipidiques du lait, peut être intense mais jamais dangereux, ne contre-indique pas l'allaitement maternel
  - **Infection urinaire** : surtout E.Coli K1, réaction croisée entre anticorps antibactériens et antigènes érythrocytaires du groupe ABO → fragilisation de la membrane des hématies → hémolyse
  - **Hypothyroïdie congénitale**
  - **Certaines hémoglobinopathies**
  - **Défaut inné de conjugaison** : diminution de l'activité de l'uridine di-phospho-glucuronate-glucuronosyl transférase (augmentation de la bilirubine libre et diminution de la bilirubine conjuguée)
    - **Maladie de Gilbert** : 6-10% de la population, 30-40% d'activité résiduelle, association avec déficit G6PD (facteurs de risque d'hyperbilirubinémie ?)
    - **Maladie de Crigler-Najar** : 0-10% d'activité résiduelle

## Quels bilans ?

- **Ictère non précoce et ne nécessitant pas de photothérapie** : pas de bilan
- **Ictère non précoce mais nécessitant une photothérapie** : bilirubinémie totale et conjuguée +/- en fonction du contexte NFS, CRP, groupage, Coombs
- **Ictère précoce** : bilirubinémie totale et conjuguée, NFS, plaquettes, réticulocytes, groupage, Rhésus, Coombs direct +/- indirect, CRP
- **Ictère persistant/sévère** : bilirubinémie, ECBU, groupage, Rhésus, Coombs +/- G6PD, PK, TSH
- **Ictère très sévère** (exsanguino-transfusion) : Potentiels Evoqués Auditifs +/- IRM cérébrale

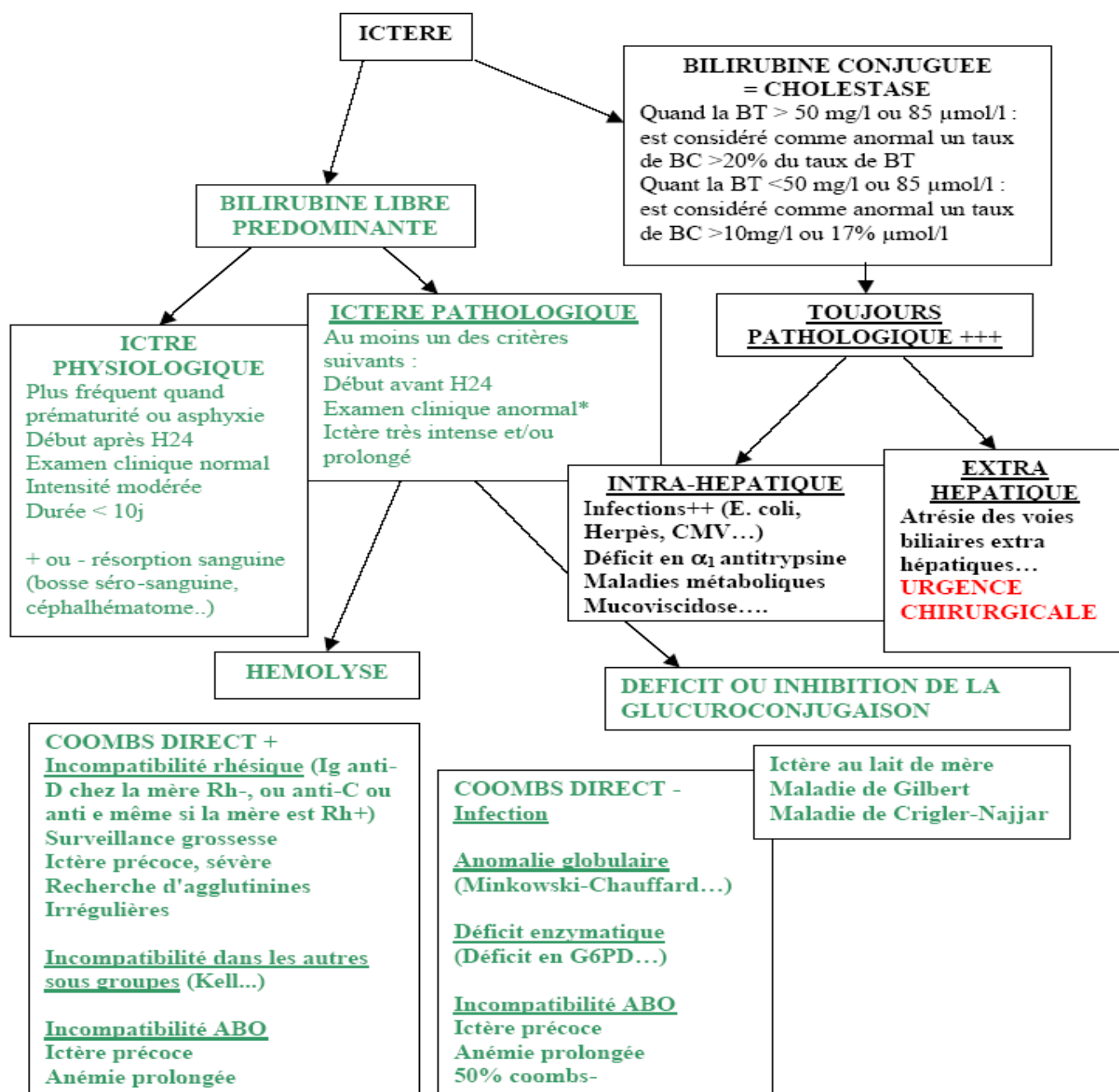
# Ictère à bilirubine conjuguée

## Cholestase néonatale

- **Diagnostic URGENT** → toujours pathologique
- **Clinique** : urines foncées, selles décolorées, hépatomégalie
- **Examens complémentaires urgents** : échographie abdominale (obstacle, atésie des voies biliaires), taux de Prothrombine (TP)

## Etiologies

- **Intra-hépatique** : infections (E. Coli, CMV, EBV, TORSCH...), déficit en  $\alpha$ -1-antitrypsine, maladies métaboliques (galactosémie, glycogénose, tyrosinémie), mucoviscidose, syndrome d'Alagille
- **Extra-hépatique** : atésie des voies biliaires (urgence chirurgicale avant 6 semaines de vie), sténose ou kyste du cholédoque
- **Autres** : secondaire à une nutrition parentérale prolongée, Souffrance Fœtale Aigüe, obstacle tube digestif



\* difficulté d'alimentation, vomissement, perte poids importante, instabilité thermique, léthargie, pâleur, tachypnée, apnée, hépato splénomégalie