

ICTÈRES DU NOUVEAU NE

I. Introduction

1. Définitions :

Ictère : c'est la coloration jaune des téguments et / ou des muqueuses en rapport avec une augmentation du taux de la bilirubine dans le sang.

- ✓ Ictère précoce : Ictère qui apparaît avant la 36ème heure de vie.
- ✓ Ictère tardif : ictère qui apparaît après le 7ème jour de vie.
- ✓ Ictère persistant : ictère qui persiste au delà du 14ème jour de vie.
- ✓ Ictère grave : ictère dont le taux de bilirubine indirecte (non conjuguée) est supérieur à 200 mg/l
- ✓ Ictère physiologique : ictère dont le taux de bilirubine indirecte est inférieur à 150 mg/l

Tout ictère précoce, tardif, ou persistant dont le taux de bilirubine indirecte dépasse 150 mg/l ou avec un taux de bilirubine conjuguée supérieur à 20 mg/l n'est pas un ictère physiologique.

2. Intérêt :

- Pathologie fréquente en période néonatale.
- Étiologies variées, dominées par l'hémolyse par l'incompatibilité fœto-maternelle.
- Gravité est liée au risque de survenue d'ictère nucléaire.
- Prévention possible notamment dans l'isoimmunisation rhésus.

II. Généralités sur le métabolisme de la bilirubine :

1. Origine et production de la bilirubine :

La bilirubine est une petite molécule soluble dans les lipides. Elle provient pour 80 à 90 % du catabolisme de l'hémoglobine des hématies et pour 10 à 20 % du renouvellement des protéines héminiques non hémoglobiques (enzymes hépatiques, myoglobine, etc...)

Le catabolisme de l'hème a lieu au niveau de tout le système réticuloendothélial. Sous l'action de l'hème oxygénase, l'hème est transformée en biliverdine réductase présente dans tous les tissus.

2. Transport plasmatique de la bilirubine :

La bilirubine native circule dans le plasma liée à l'albumine, elle est ainsi transportée jusqu'au foie où elle est rapidement captée par les cellules hépatiques grâce à l'action de deux protéines (Y et Z).

3. Glucuroconjugaison : les protéines Y et Z assurent le transport intracellulaire de la bilirubine jusqu'au niveau des membranes du réticulum endoplasmique lisse où a lieu sa conjugaison grâce à une enzyme : la glucuronyl transférase.

4. Excrétion de la bilirubine :

La bilirubine conjuguée est hydrosoluble et excrétable dans la bile. Dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est dégradée sous l'effet des bactéries intestinales en stercobilinogène et en urobilinogène qui sont oxydés en stercobiline et en urobiline avant d'être excrétés dans les selles et les urines.

Une partie de la bilirubine peut être déconjuguée par une β glucuronidase intestinale et réabsorbée par l'intestin et parvenir au foie par voie sanguine : c'est le cycle entérohépatique.

III .Facteurs influençant le métabolisme de la bilirubine :

La bilirubine non liée à l'Albumine représente un risque neurologique, sa quantité dépend de nombreux facteurs affectant la liaison albumine bilirubine.

1. Quantité de l'albumine disponible :

L'albumine possède un site principal de haute affinité pour fixer la bilirubine et un ou plusieurs sites secondaires.

Lorsque ces sites sont saturés, la bilirubine non liée augmente dans le plasma, et d'autant plus que le taux d'albumine est bas. Ce qui est le cas chez le prématuré.

2. L'acidose :

Favorise la survenue d'un ictère nucléaire, en réduisant la liaison albumine bilirubine.

3. L'hypothermie :

entraîne une augmentation de taux d'acides gras libres qui entrent en compétition au niveau de la liaison albumine-bilirubine et qui réduisent l'activité glucuronyl transférase

4. L'hypoglycémie : perturbe l'activité de la glucuronyl transférase

5. L'infection :

Cause fréquente de prématurité, génératrice d'hypoalbuminémie, d'acidose métabolique, d'hyperhémolyse de prescription d'antibiotique dont les sites de transport peuvent être proches de ceux des bilirubines.

6. Drogues :

Certaines peuvent déplacer la liaison bilirubine albumine

- Benzoates de sodium (Diazepam).
- Digoxine.
- Acide salicylique
- Oxacilline.
- Sulfaméthoxazole.

D'autres compromettent la conjugaison :

- chloramphénicol.
- Novobiocine.

IV. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du développement de l'ictère néonatal sont variables en fonction de l'étape du métabolisme de la bilirubine affectée.

1. Hyperproduction de la bilirubine :

- Hémolyse pathologique ; IFM, sepsis, Vit K Synthétique.
- Résorption d'hématome.
- Polyglobulie : transfusion fœto-fœtal, fœto-maternelle.

2. Perturbation de la liaison bilirubine-albumine :

- Hypoalbuminémie.
- Prise médicamenteuse.
- Acidose, hypoxie.

3. Défaut de captation de la bilirubine indirecte à travers la membrane de l'hépatocyte :

- Maladie de GILBERT

4. Perturbation de la liaison de la bilirubine aux protéines Z et Y :

- Mécanisme possible dans l'ictère physiologique

5. Immaturité ou déficit de la glucuronyl transférase :

- Maladie de CRIGLER et NAJJAR.
- Interférence médicamenteuse (novobiocine)

6. Défaut d'excrétion:

- Atrésie des voies biliaires.
- Hépatite.

7. Accélération du cycle entérohépatique :

- Obstruction intestinal haute.
- Retard d'alimentation orale.

V. Ictère à bilirubine libre :

A. Diagnostic positif :

1. Critères cliniques

- Ictère généralisé plus ou moins intense
- Urines et selles de coloration normale,

2. Critères biologiques :

- Augmentation de la bilirubine indirecte qui permet d'éliminer les Ictères à bilirubine conjuguée.

B. Diagnostic étiologique :

1. Anamnèse :

a. ATCD personnels :

- Grossesse : geste, durée de la gestation, condition de la grossesse.
- Accouchement : déroulement
- Rechercher les facteurs aggravant (hypothermie, infection)
- Faire préciser : heure d'apparition de l'ictère
Coloration des selles et urines.

b. ATCD familiaux :

- Groupage de la mère et du père.
- Notion d'accouchement ou d'avortement sans Injection de l'anti D si la mère est RH (-)
- Notion d'ictère, d'exsanguino-transfusion dans la fratrie
- Anémie hémolytique congénitale.

2. Éléments Cliniques :

On appréciera :

- Poids de naissance et l'âge gestationnel (prématuré)
- Signes d'hémolyse : anémie, hépatosplénomégalie
- Signes infectieux : hypothermie, teint grisâtre, purpura
- Hématome étendu (céphalhématome)
- Examen neurologique à la recherche de signes d'ictère nucléaire.

3. Examens complémentaires

- Groupage phénotype de la mère et de l'enfant
- Test de COOMBS direct chez l'enfant
- Test de COOMBS indirect chez l'enfant
- Bilirubine totale, directe et indirecte
- Formule numération sanguin

- Frottis sanguin
- Formule d'ARNETH.
- Taux d'albumine.

Le bilan est complété en fonction de l'étiologie suspectée (bilan infectieux, glycémie, pH...)

4. Résultats de l'enquête étiologique :

4.1. Ictère Hémolitique :

A. IMMUNOLOGIQUES :

☆ **Incompatibilité Rh (D):**

50% des immunisations fœto-maternelles

* Mécanisme immunologique :

- Mère Rh (-) préalablement immunisée à la suite d'une grossesse d'un enfant Rhésus positif par passage de sang fœtal dans la circulation maternelle lors de l'accouchement ou d'un avortement, c'est la phase de sensibilisation.

- Phase d'immunisation = synthèse par les lymphocytes maternels AC anti D les lymphocytes gardant la mémoire du contact antigénique, une nouvelle introduction d'Ag D déclenche la production massive d'AC anti D.

- Passage transplacentaire d'AC anti D (IgG) dans la circulation fœtale entraîne une hémolyse des GR fœtaux.

* Aspects clinique :

- Manifestations intra-utérine :
 - ✓ avortement tardif, mort in utero,
 - ✓ Anasarque fœto-placentaire (pâleur intense, ictère, hépatomégalie monstrueuse, ascite, syndrome hémorragique)
- Manifestations néonatales
 - ✓ ictère précoce
 - ✓ hépatosplénomégalie + anémie

* Aspects biologique :

- Mère Rh négatif
- Enfant Rh positif
- COOMBS direct positif
- Anémie régénérative avec hyper réticulocytose + érythroblastose.

☆ **Incompatibilité ABO**

* Mécanisme immunologique :

- mère du groupe O, enfant du groupe A ou B

- immunisation le plus souvent dès le premier enfant en rapport avec la présence dans le sang maternel d'AC anti A ou anti B de type immun.

- Ces anticorps immuns apparaissent à la suite d'injection de substances A ou B like contenu dans certains tissus animaux, et disparaissent en 1 à 2, d'où absence de gravité progressive de l'immunisation.

Les anticorps anti A et anti B naturels sont des IgM qui n'interviennent pas dans le conflit car ne traversent pas la barrière placentaire.

* Clinique :

- Ictère généralement précoce le plus souvent isolé.
- Hépatosplénomégalie inconstante et discrète.
- Anémie fréquente et modérée assez souvent prolongée.

* Biologie :

- Groupage mère : O
- Groupage de l'enfant : A ou B
- COOMBS direct parfois positif, souvent négatif.

- Anémie régénérative
- Élu­tion par la chaleur d' AC de nature IgG et de spécificité anti A ou B fixés sur les GR du N.né est la meilleure méthode de mise en évidence de l'immunisation.

☆ **Autres incompatibilités :**

- Le plus souvent post transfusionnelles.
- Dans le système Rhésus : c, E plus rarement C, e
- En dehors du système Rhésus :
 - Ag K du système Kell
 - Ag Fya du système Duffy
 - Ag Jka du système Kidd

B. NON IMMUNOLOGIQUES :

- Hémolyses constitutionnelles :
 - ✓ Déficit enzymatique G6PD
 - ✓ Déficit en pyruvate kinase
 - ✓ Hémoglobinopathie : Alpha thalassémie hétérozygote
 - ✓ Sphérocytose héréditaire
 - ✓ Elliptocytose
- Causes infectieuses
 - ✓ Septicémie bactérienne, virale (rubéole, herpès, CMV) parasitaire (toxoplasmose)
 - ✓ Le plus souvent l'ictère est à bilirubine mixte ou directe mais l'ictère à bilirubine indirecte précoce est possible les premiers jours.
- Causes Toxiques :
 - ✓ Administration vit K synthétique.
 - ✓ Médications oxydante chez N.né présentant un déficit G6PD
- Autres : déficit en vit E (prématuré).

4.2. Ictères non hémolytiques :

A. ICTERE SIMPLE DU N.NE: (PAR IMMATURITE PHYSIOLOGIQUE)

30 à 50 % des N.nés à terme.

***Mécanisme :**

- Immaturité des processus de captation et de transport de la bilirubine
- Diminution de la conjugaison par déficit de transport de la glucuronyl transférase due à l'immaturité hépatique.
- Hémolyse physiologique par diminution de la durée de vie du GR.

***Clinique :**

- Ictère isolé sans hépatosplénomégalie avec urines claires et selles de coloration normale apparu le 2 ou 3 jour de vie.
- Bilirubine < 150 mg/l
- Disparition vers les 5 - 6 jours, annoncée par une coloration plus jaune des urines

B. ICTÈRE DU PRÉMATURÉ :

70 à 90 % des prématurés

***Mécanisme de l'Ictère : physiologique**

- L'ictère apparaît après la 24 heure de vie et peut se prolonger 15 à 20 jours sans autres signes cliniques.

C. ICTÈRE AU LAIT DE FEMME :

***Mécanisme**

- Inhibition de la glucuroconjugaison par certains laits de femme riches en acides gras libres qui inhibent la formation de la protéine vectrice Z et de la glucuronyl transférase.

- Le chauffage du lait à 56° pendant au moins 15 mn fait perdre le pouvoir inhibiteur.

*Clinique :

- L'ictère est tardif, apparaît 5 - 6 jours de vie, isolé
- Ne contre indique pas l'allaitement maternel
- Peut persister 4 -5 semaines
- L'interruption provisoire de l'allaitement maternel durant 18- 72 heures faisant disparaître l'ictère constitue un test ayant une valeur à la fois diagnostic et thérapeutique.

D. MALADIE DE CRIGLER - NAJJAR :

- En rapport avec un déficit et glucuronyl transférase
- 2 formes :
 - forme I :
 - ✓ autosomique récessive
 - ✓ déficit total de la GT
 - ✓ Ictère isolé à début néo-natal à bilirubine indirecte s'élevant progressivement provoquant l'ictère nucléaire en quelques jours ou semaines
 - ✓ Insensible au phénobarbital
 - forme II :
 - ✓ Autosomique dominante
 - ✓ Déficit partiel
 - ✓ Sensible au phénobarbital

E. HYPOTHYROÏDIE

- Ictère est persistant ou tardif avec constipation, hypothermie
- S'observerait dans 20 à 50 % des hypothyroïdies

F. ICTÈRE MÉDICAMENTEUX :

- Certaines drogues entrent en compétition à différents niveaux :
 - ✓ déplacement de la liaison bilirubine-Albumine : Sulfamide
 - ✓ Inhibition de la glucuroconjugaison : Novobiocine

G. OBSTRUCTION DIGESTIVE :

- Le jeune cause d'hypoglycémie et l'arrêt du transit (sténose duodénale, sténose du pylore) empêchent la prolifération bactérienne, ce qui favorise l'activité de la Beta glucuronidase, et donc le cycle entérohépatique.

VI. TRT :

1. Buts :

- Limiter la progression de l'hyperbilirubinémie
- Éviter la survenue de l'ictère nucléaire.

2. Armes thérapeutiques :

2.1 Photothérapie :

* Principes : sous l'action de l'énergie fournie par des lampes fluorescentes (450- 460 nm), la bilirubine non conjuguée subit une photo-oxydation.

Les photodérivés obtenus sont hydrosolubles, non toxique pour le SNC et éliminés par le foie et le rein.

*Règles d'utilisation (photothérapie conventionnelle)

- Mise en incubateur
- Appareil à 35 -50 cm de l'enfant, en continu
- L'Enfant nu, yeux bandés, changement de position
- Augmentation de la ration hydrique (+ 20 cc / kg)
- Surveillance toutes les 4 heures de la température et de la bilirubine 3 fois par jour.

- Arrêt de la photothérapie : bilirubine < 100 mg/ l à 2 contrôles successifs

*Effets secondaires :

- Hyperthermie
- Augmentation des pertes insensibles
- Ballonnement abdominal
- Bébé bronzé (coloration brun verdâtre en rapport avec une pathologie hépatique responsable d'une rétention des photodérivés)
- Atteinte des photorécepteurs si les yeux ne sont pas bandés.

*Contre indications :

- Hépatite (virale, bactérienne ou parasitaire).
- Ictère choléstatique
- Impossibilité de bander les yeux

*Photothérapie intensive :

- D'utilisation récente: disponible dans quelques services de pédiatrie en Algérie l'enfant est installé sur un hamac permettant à la lumière d'agir sur toute la surface corporelle.
- La durée d'exposition est de 4 heures, puis un contrôle de bilirubine est pratiqué, et en fonction des résultats, soit l'enfant est remplacé en photothérapie intensive pour 4 nouvelles heures, soit sous photothérapie simple.
- Elle permet dans la majorité des cas de remplacer l'EST.

2.2. Exsanguinotransfusion (EST) :

*Principes

- Substitution plus ou moins complète du sang circulant, permettant d'épurer une certaine quantité de bilirubine, et les anticorps circulants maternels nocifs.

* Règles d'utilisation :

- Manipulation stérile.
- Cathétérisme ombilical.
- Quantité de sang : 2 à 3 fois la masse sanguine (180 cc/ kg)
- Qualité du sang : sang frais de moins de 72 heures.
- Groupe : - même, groupe que l'enfant Rh (-) (incompatibilité dans le RH)
 - groupe O même rhésus que l'enfant si incompatibilité ABO.

*Incidents, accidents :

- Thrombose, embolie vasculaire, surcharge cardiaque
- Infection, perforation, hypoglycémie, hypocalcémie, hyperkaliémie.

2.3. Autres médicaments :

*Perfusion d'albumine :

- Augmente le nombre de sites de fixation pour la bilirubine.
- Dose : 1 - 2 g/ Kg de poids, en perfusion de 4 à 6 heures diluée à 10% dans du SG 5%.

* Inducteur enzymatique :

- Exercent une action inductrice à plusieurs niveaux du métabolisme hépatique de la bilirubine.
- Inducteur plus utilisé : phénobarbital 15 mg/kg chez un n.né à terme, 5 mg/Kg; chez le prématuré, per os ou par voie parentérale.

*Capteurs de bilirubine : cholestéramine (efficacité non prouvée)

3. Indications :

*Mesures générales :

- Prévenir toute hypothermie, acidose métabolique
- Alimentation précoce de tout petit poids de naissance.

*COCKINGTON a proposé un diagramme de mise sous photothérapie ;

Tenant compte de l'âge du nouveau né, du poids de naissance et du taux de bilirubine.

A titre indicatif :

- Tout nouveau né à terme avec bilirubine > 150 mg/l
- Tout N.né à risque >120 mg/l
- Prématuré simple >100 mg/l
- Prématuré à risque > 70 mg/l

*Exsanguinotransfusion :

- ❖ Indications précoces à la naissance :
 - COOMBS (+) avec 1 ou plusieurs critères suivants :
 - ✓ Anamnèse familiale positive
 - ✓ Signes cliniques d'hémolyse
 - ✓ Critères hématologiques :
 - sang cordon: Hb < 14 g/dl, Ht < 44%
 - sang du N.né : Hb <16 g/dl, Ht <50%
 - ✓ Taux de bilirubine libre : > 70 mg/l (sang N.né)
- ❖ indications non précoces :
 - ✓ Augmentation du taux de la bilirubine de plus de 10 mg/l/H
 - ✓ Bilirubine libre > 180 mg/l (s'il existe des facteurs de risques EST est faite à des taux plus bas)

4. Surveillance :

- Immédiate :
 - ✓ Clinique (examen somatique, paramètres vitaux, examen neurologique)
 - ✓ Biologique : bilirubine 2 fois /j ainsi que hémoglobine.
- A moyen et long terme :
 - ✓ Rechercher une anémie quelques jours après EST ou photothérapie.
 - ✓ Développement somatique et neurologique.
 - ✓ Développement psychomoteur et sensoriel (audition)

5. Résultats - Évolution :

- Quel qu'en soit la cause, toute hyperbilirubinémie non conjuguée de la période néonatale qui atteint des taux > 180 mg / l peut se compliquer d'ictère nucléaire.
- Du point de vue anatomique, il correspond à une coloration jaune due à l'imprégnation par la bilirubine de certains noyaux gris de la base.
- Il peut y avoir diffusion au tronc cérébral et atteinte de certains noyaux des nerfs III, VIII ainsi que du cervelet
- Du point de vue histologique il existe des zones de nécrose cellulaire d'où le caractère difficilement réversible des lésions.

*Clinique : l'ictère nucléaire peut se manifester par :

- Troubles du tonus : hypertonie de la nuque du tronc (opisthotonos) et des membres
- Modification du cri : monocorde, désagréable.
- Troubles oculaires : yeux « en coucher de soleil »
- Troubles du comportement : alternance agitation somnolence.

*Évolution est variable :

- Forme rapidement mortelle.
- Survie avec séquelles neurologiques amenant à un état grabataire.
- Régression des troubles exceptionnellement complète aboutissant à la constitution d'une IMC.
- Troubles sensoriels : surdité.

6. Prévention

- Concerne essentiellement les ictères par incompatibilité Rhésus D. Elle consiste en l'injection d'AC anti Rh dans le but de détruire des GR fœtaux introduits dans la circulation maternelle afin d'empêcher la sensibilisation de l'organisme maternel.

*Indication :

- Toute mère Rh (-) non immunisée ayant mis au monde un enfant Rh (+), et lors de toute circonstance pouvant être à l'origine du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle (amniocentèse, métrorragies, avortement).

*Technique :

- Injection de 85 à 100 µg d'AC anti D en IM ou IV dans les 72 heures suivant l'accouchement d'un enfant Rh(+).

*Posologie :

- peut être augmentée en tenant compte du volume d'hématies fœtales présentes dans la circulation maternelle le lendemain (Test de KLEIHAUER).

VII .Les Ictères   Bilirubine Conjug e :

1. Définitions :

- Ictère à bilirubine mixte ; prédominance de la bilirubine conjugée le plus souvent, mais parfois la bilirubine libre peut prédominer s'il existe une note hémolytique.
- Ictère à bilirubine directe augmentation quasi exclusive de la bilirubine conjugée.

2. Signes de choléstase :

*Clinique :

- ictère d'apparition plus ou moins précoce.
- urines foncées.
- selles décolorées
- prurit apparaît vers 4 - 5 mois

*Biologie : bilirubine conjugée élevée

- ✓ augmentation des lipides surtout du cholestérol
- ✓ augmentation des phosphatases alcalines
- ✓ augmentation 5' nucléotidase et gamma glutamyl transférase.
- ✓ augmentation des acides biliaires.

3.  tiologies :

3.1. Ictère à bilirubine mixte :

- Hépatite infectieuse (bactérienne, virale ou parasitaire)
- Maladies génotypiques : Galactosémie congénitale, intolérance au fructose, déficit en alpha anti trypsine, mucoviscidose.
- Paucit  des voies biliaires intra hépatiques. (Syndrome d'Alagille)

3.2. Ictères à bilirubine directe :

- Atresie des voies biliaires extra hépatique (intérêt du diagnostic précoce dans 10 - 12 semaines de vie en vue d'intervention chirurgicale : hépato porto cholécystotomie).
- Kyste du cholédoque
- Sténose de la voie biliaire principale.
- Lithiase du cholédoque
- Syndrome de bile épaisse (choléstase faisant suite à une hémolyse néonatale importante).

Tableau : Guide pour la conduite à tenir devant une hyperbilirubinémie indirecte du nouveau N.né

Bilirubine indirecte (mg/l)	< de 24H	24 - 40 H	49 - 72 H	> 72 H
< 50	observation	observation	observation	observation
50 - 90	Photothérapie si hémolyse	observation	observation	observation
100 - 140	EST si hémolyse	phototh*	phototh*	phototh*
150 -170	EST	EST	phototh*	phototh*
180 et +	EST	EST	EST	EST

* photothérapie conventionnelle

-Utilisation de la photothérapie après chaque EST.

-EST si la bilirubine augmente de 10 mg /l /H.

-En présence de :

1. Asphyxie périnatal.
2. SDR
3. Acidose métabolique
4. Hypothermie
5. Protidémie à 50 g/l
6. Poids de naissance inférieure à 1500 gr.
7. Examen neurologique suspect ou pathologique.

>Traiter comme dans la catégorie supérieure.

Remarque ! : la photothérapie intensive quand elle est disponible permet de remplacer l'EST dans la majorité des cas.