

**ICTÈRE NEONATAL :
physiopathologie -
diagnostic étiologique -
traitement**



**F. Djeghali
Avril 2020**

Objectifs

- 1-connaître le métabolisme de la bilirubine.
- 2-identifier les signes de gravité de l'ictère néonatal.
- 3-faire le diagnostic d'une incompatibilité sanguine fœtomaternelle.
- 4-reconnaitre les bases de prise en charge d'un nouveau-né présentant un ictère néonatal

Plan

- I- Généralités
 - 1- définition
 - 2- intérêts
- II- Rappels de physiopathologie
- III- Diagnostic positif
- IV- Diagnostic différentiel
- V- Diagnostic étiologique
 - 1 -I hémolytiques
 - 2-I non hémolytiques
- VI- Diagnostic de gravité:
 - 1-facteur de gravité
 - 2-l'ictère nucléaire
- VII- TRAITEMENT:
 - a -buts
 - b -armes
 - c -indications
 - d- surveillance

Avant de commencer...

- ✓ L'ictère néonatal est fréquent +++.
- ✓ Souvent d'évolution bénigne **mais**, il ne doit pas être négligé.
- ✓ Risque d'ictère nucléaire.
- ✓ Ictère à bilirubine conjuguée=**atrésie des voies biliaire**

Généralités

- ***DEFINITION:***

L'ictère est une coloration jaune de la peau et/ou des muqueuses liée à la présence d'un taux élevé de bilirubine dans le sang

Deux types :

- ictères à bilirubine libre.
- ictères à bilirubine conjuguée (ou mixte).

- Un ictère est dit *précoce* lorsque son apparition clinique a lieu avant la 36^{ème} heure de vie.
- Un ictère est dit *tardif* lorsqu'il apparaît après le 7^{ème} jour de vie.
- Un ictère est dit *persistant* quand il est encore présent au-delà du 14^{ème} jour de vie
- L'ictère dit *grave* lorsque le taux de la bilirubine indirecte est supérieur à 200 mg/l (risque d'ictère nucléaire.)

METABOLISME DE LA BILIRUBINE

Globules rouges (80%) **Hème** Cytochromes ou Myoglobine (20%)

SRE

Hème

Hème oxygénase

Biliverdine

Biliverdine réductase

Sang

Bilirubine

Bili Indirecte

Liée à l'albumine

Libre (peau)

(dosage sanguin)

Foie

Pole vasculaire hépatocyte

Glucuronyl transférase

La bili est conjuguée à l'acide glucuronique

Cycle Entero-hépatique

Pole biliaire hépatocyte: voies biliaires

Re-déconjugue la bili

Intestin

Duodénum

Bétagluconidase

Bili directe

Bilirubine conjuguée:

Urobilinogène → Urobiline: urines

Stercobilinogène → Stercobiline: selles

Particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau né

1/ production de bilirubine accrue :

- la masse totale d'hémoglobine importante
- la durée de vie des hématies plus courte.

2/capacité de liaison de l'hémoglobine plasmatique diminuée:

- La liaison albumine-bilirubine est fragile et facilement déplaçable.
- L'hypo-albuminémie.

3/ Immaturité hépatique:

- Déficit en ligandine
- l'activité de la glucuronyl transférase basse à la naissance

4/ cycle entéro-hépatique fréquent:

L'absence initiale de la flore bactérienne dans le tube digestif du nouveau-né favorise le cycle entéro-hépatique

physiopathologie

Déséquilibre temporaire entre production et élimination :

1) Excès de production :

- Résorption d' un hématome
- Polyglobulie
- Hémolyse

2) Facteurs majorants la bilirubine non liée à l'albumine :

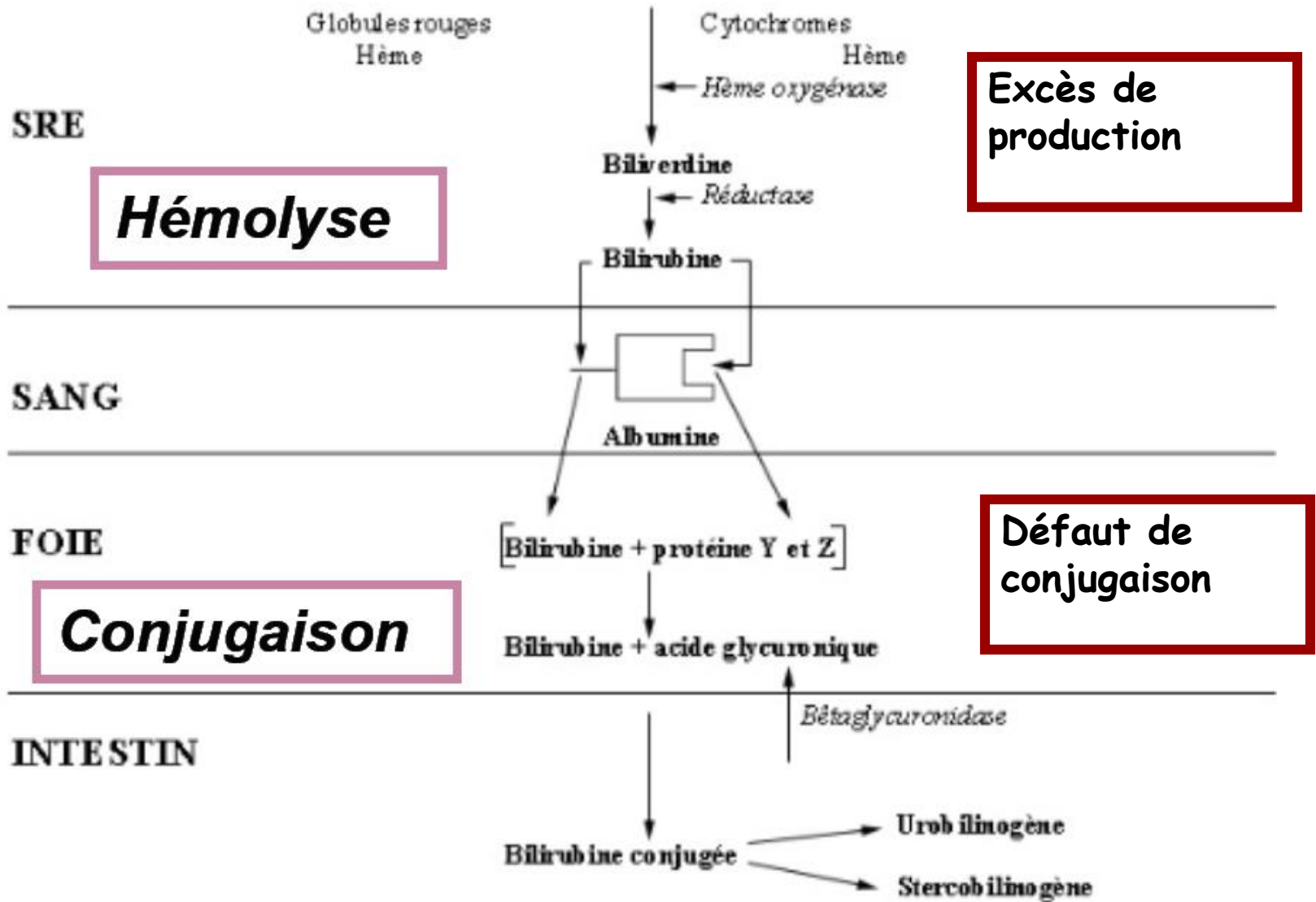
- Hypo albuminémie
- Médicaments: gentamycine, novobiocine, chloramphenicol, lasilix, digoxine, benzodiazépine, enzoate de diazépam,
- Hypothermie
- Hypoglycémie
- Acidose
- Déshydratation

3) problème de la glucuro conjugaison :

- Pré maturité
- Médicaments : novobiocine
- Griggler najjar
- Gilbert
- Infection

4) Recyclage entéro hépatique :

- obstruction intestinale haute



Physiopathologie de l'ictère nucléaire

- La bilirubine non conjuguée est liposoluble et peut traverser la barrière hémato-encéphalique.
- Après sa pénétration dans les neurones des noyaux gris centraux, cette bilirubine indirecte interfère avec la phosphorylation oxydative et la respiration cellulaire
- nécrose et dégénérescence neuronale, à l'origine d'un ictère nucléaire.

Diagnostic positif

Clinique:

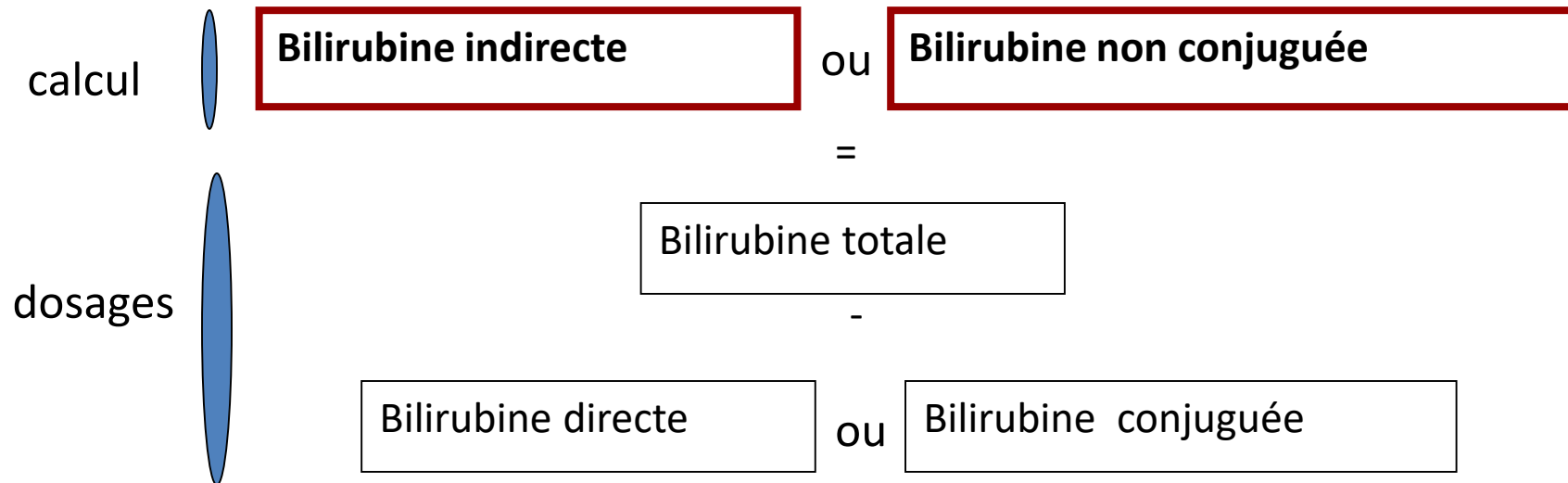
- suspecté chez un nouveau-né examiné sous la lumière du jour (L'ictère est visible lorsque le taux de bilirubine $>70\mu\text{mol/l}$ soit 50 à 60 mg/l).
 - Subictère: Sclérotiques jaunes.
 - Ictère net et visible: Visage, tronc voir généralisée.



- Le diagnostic est plus difficile dans:
 - Les formes frustes.
 - Peau foncée (Intérêt de l'examen des conjonctives).
 - Anémie sévère associée.
- l'ictère débute le plus souvent au niveau de la face et suit une progression crânio-caudale.

biologie

1. Estimation par bilirubinométrie transcutanée
2. Mesure par dosage sérique
= mesure de référence



NB : BNC ≠ bilirubine libre non lié à l'albumine
= Bili liée à l'albumine + Bili non liée à l'albumine

Bilirubinomètre transcutané

Appareil d'évaluation indirecte de la bilirubinémie transcutanée.

- mesure d'appoint qui ne peut remplacer le dosage sanguin.
- Méthode non invasive.
- Aide au dépistage et à la surveillance.





- **Règles d'utilisation:**

- ➔ Effectuer une moyenne de 4 mesures: 2 sur le front; 2 sur le sternum.
- ➔ Un temps de latence après photothérapie, exsanguino-transfusion ou en cas d'hémolyse massive
- ➔ Attention à la surestimation chez les N-nés de moins de 36 semaines.
- ➔ La valeur de bilirubine est à inscrire sur une courbe et permet d'évaluer le risque de développer une hyper bilirubinémie sévère.

Diagnostic de gravité

- **Cliniques:**

- Contexte infectieux sévère.
- Hémolyse intense.
- Troubles neurologiques (Ictère nucléaire).
- Prématuration.

- **Biologiques:**

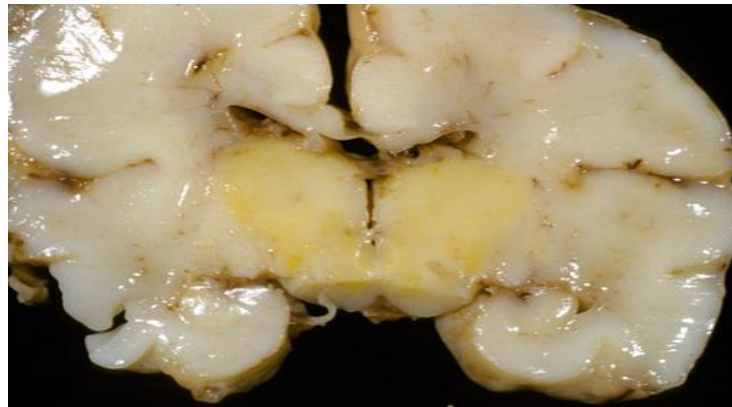
- Taux de bilirubine indirecte ≥ 200 mg/l.
- Augmentation du taux de bilirubine libre > 10 mg/l/h.
- Anémie, stigmata d'hémolyse sévère.
- Troubles métaboliques : Acidose; hypoglycémie

Facteurs de risque de développement d'une hyperbilirubinémie sévère

- Ictère précoce (premières 24 heures).
- Hémolyse: coombs +, G6PD.
- Gestation 35_36 semaines.
- Antécédent de photothérapie dans la fratrie.
- Hématome important.
- Allaitement maternel exclusif insuffisant.
- Origine Asie de l'EST.

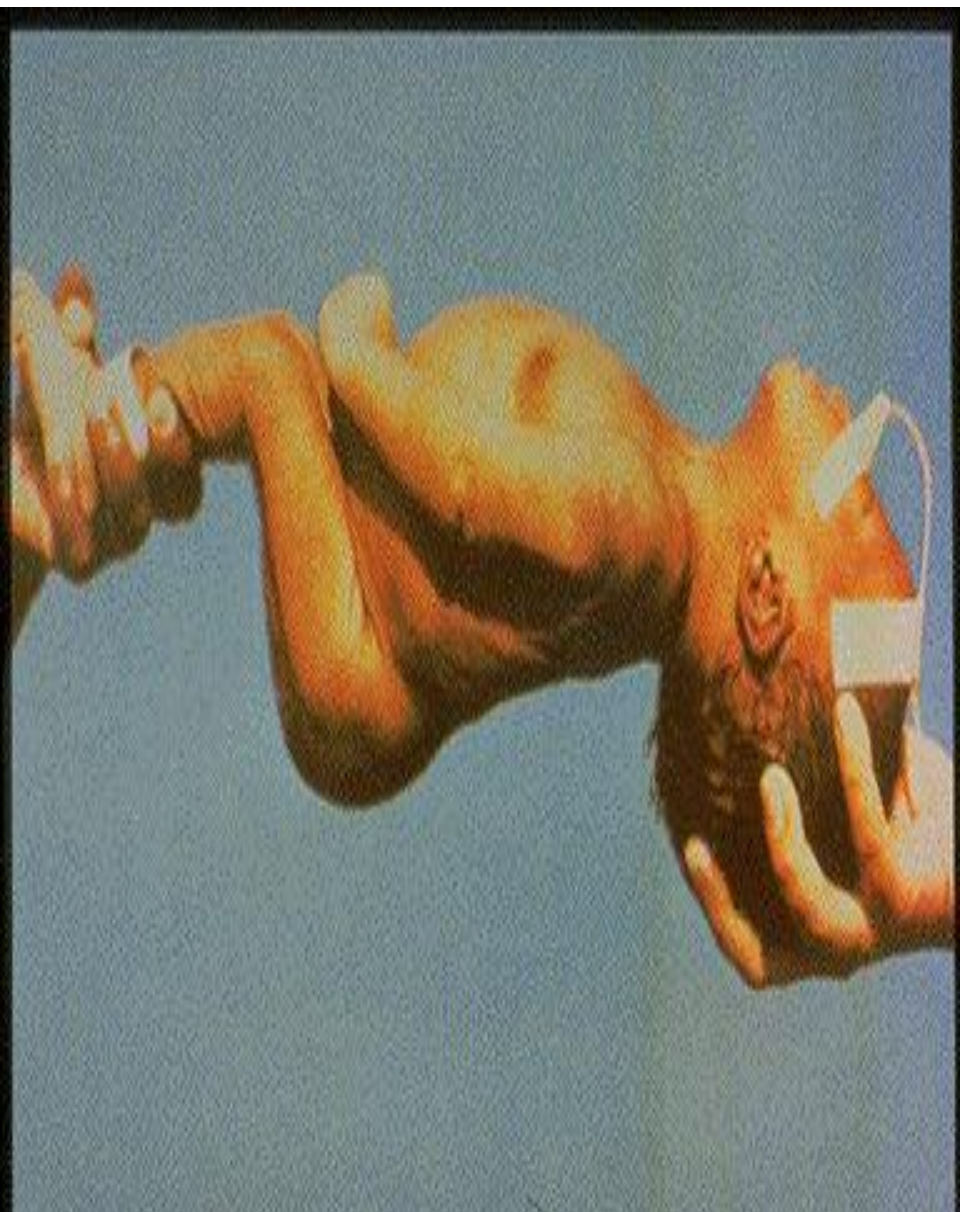
Ictère nucléaire

- État pathologique causé par la coloration jaune foncé des neurones
- la nécrose neuronale des noyaux gris centraux et des noyaux du tronc cérébral.



Encéphalopathie bilirubinémique aiguë

- syndrome clinique de léthargie, d'hypotonie et de mauvaise succion, qui peut se détériorer en hypertonie (avec opisthotonos et rétrocolis)
- pleurs aigu et fièvre
- convulsions et coma



Encéphalopathie bilirubinémique chronique

Séquelles cliniques de l'encéphalopathie aiguë :

- ✓ une infirmité motrice cérébrale athétosique
- ✓ avec ou sans convulsions
- ✓ un retard de développement
- ✓ perte auditive
- ✓ atteintes oculomotrices,
- ✓ dysplasie de l'émail dentaire
- ✓ retard intellectuel.



Diagnostic étiologique

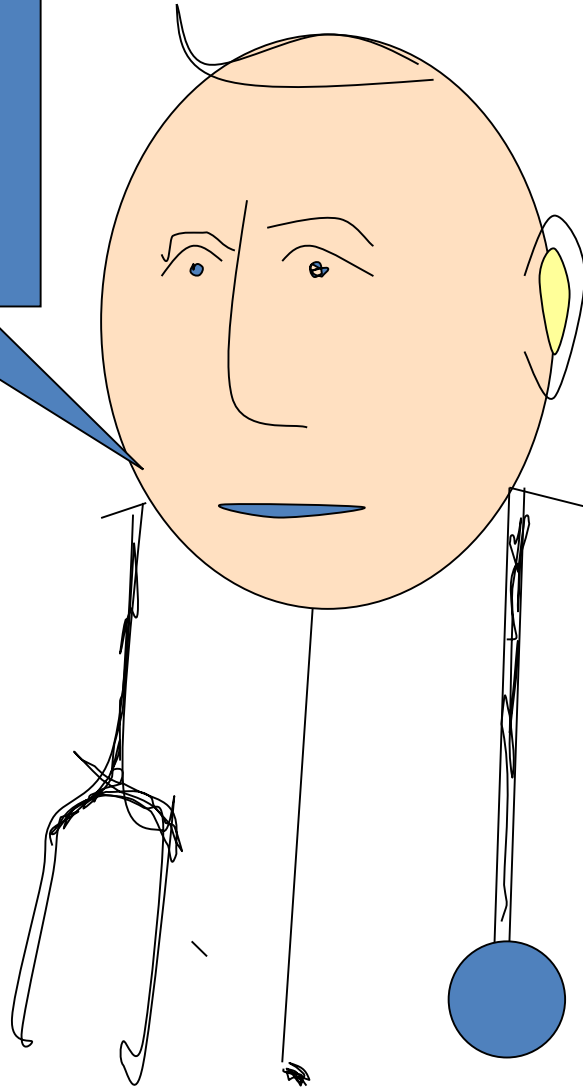
Anamnèse

I have to ask
You some
questions

- ATCD F : -pathologie hémolytique,
-notion d'ictère(fratrie ou parent),
- ATCD P :
 - l'heure de constatation de l'ictère
 - facteur de risque infectieux,
 - médication en périnatal ,
 - le terme de la GSSE,
 - déroulement de l'accouchement,
dystocique ; traumatisme++;
 - mode d'allaitement++;
 - le transit ,

Clinique

Let me
examine your
baby



-les signes d'hémolyse :

pâleur, HPM ou SPM,

-collection sanguine:

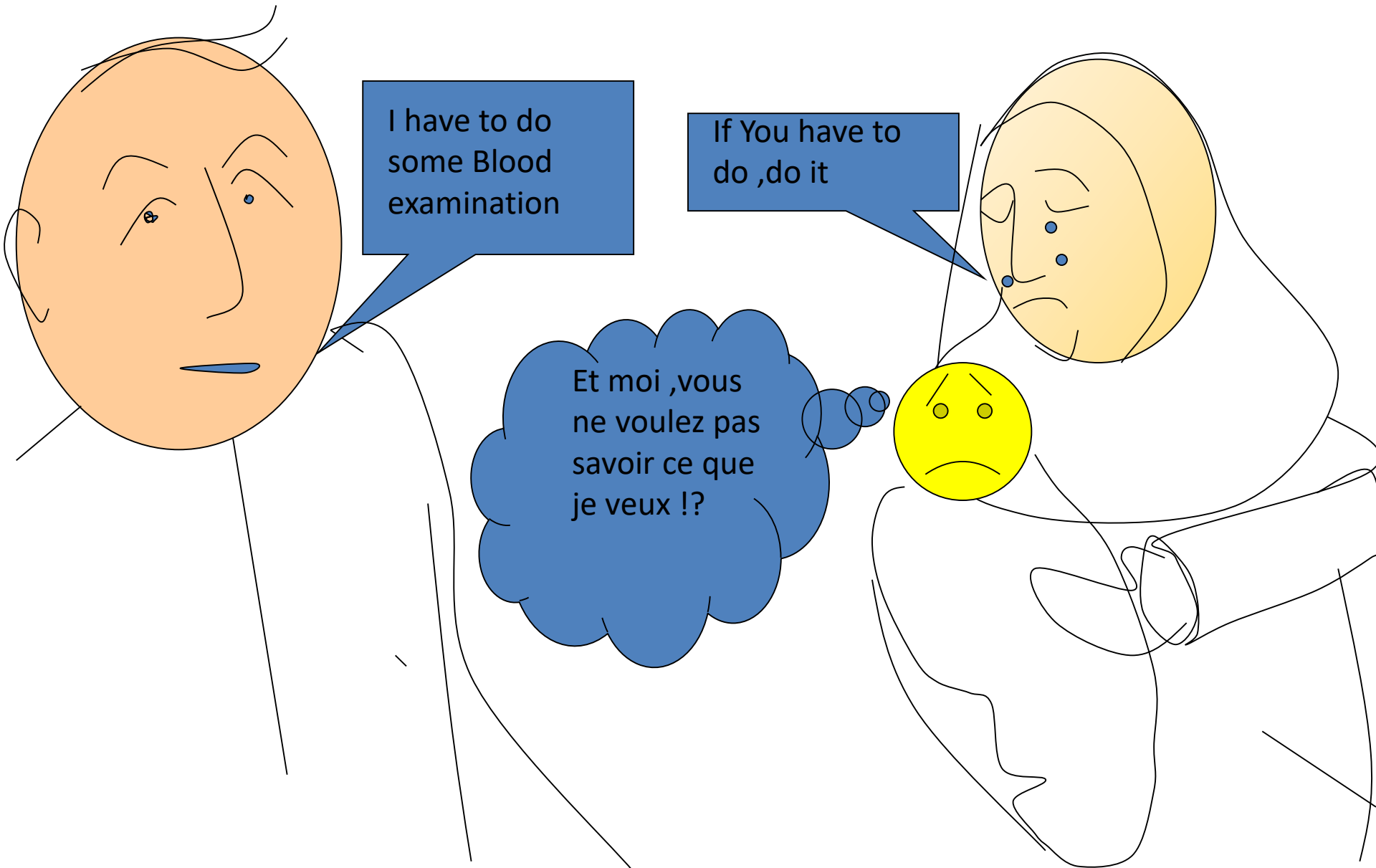
céphalématome,

bosse séro sanguine ,autres

-signes de sepsis :

dysthermie, sclérème...

Biologie



I have to do
some Blood
examination

If You have to
do ,do it

Et moi ,vous
ne voulez pas
savoir ce que
je veux !?

- Dosage de la bilirubine totale et directe.
- Groupage phénotypé de la mère et du nouveau-né.
- Test de Coombs directe (nouveau-né); indirecte (mère).
- FNS et taux de réticulocytes +/- frottis sanguin.
- Bilan complété selon l'orientation étiologique: test de résistance aux solutés hypotoniques, bilan infectieux...

Etiologies

ictères hémolytiques:

critères d'hémolyse :

Cliniques :

- Pâleur cutanéomuqueuse avec reflet ictérique.
- Hépatosplénomégalie.
- Hémoglobinurie avec urines rouges foncées.

Biologiques :

- Une anémie.
- une érythroblastose, une hyper réticulocytose.
- Bilirubine totale $> 150\text{mg/l}$ durant les 48 H de vie.
- Test de Coombs positif.
- Augmentation de la bilirubine durant la photothérapie.
- **Accroissement de la bilirubine $> 0,5\text{mg / dl / h}$.**

**C'est
quoi??**



Immunologiques

Incompatibilité Foeto-maternelle dans le système Rhésus D:

- Mère Rh (-), enfant Rh (+)

Physiopathologie :

- Passage transplacentaire d'hématies fœtales porteuses de l'Ag D, chez une mère Rh (-) ...
- lors d'une grossesse ultérieure, passage transplacentaire d'anticorps anti D à partir de 20 SA → hémolyse.



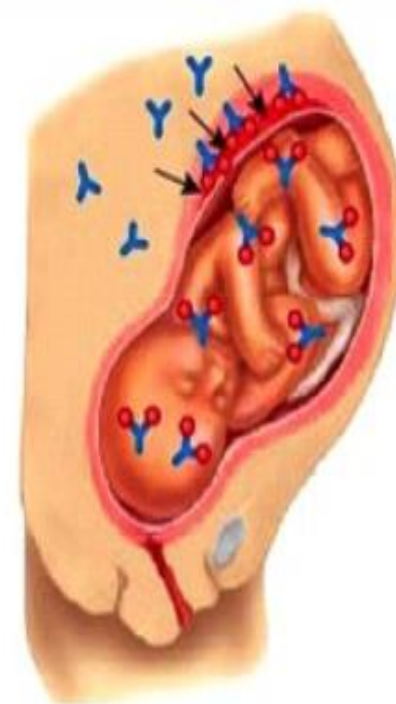
Bébé Rh positif ;
mère Rh négatif



Les globules rouges du bébé
traversent le placenta



La mère développe des
anticorps anti-Rh



Les anticorps attaquent les
globules rouges Rh positif du bébé

Manifestations cliniques:

- **Intra-utérines:**

Avortement tardif. mort in utéro, anasarque fœtal.

- **Post-natales:**

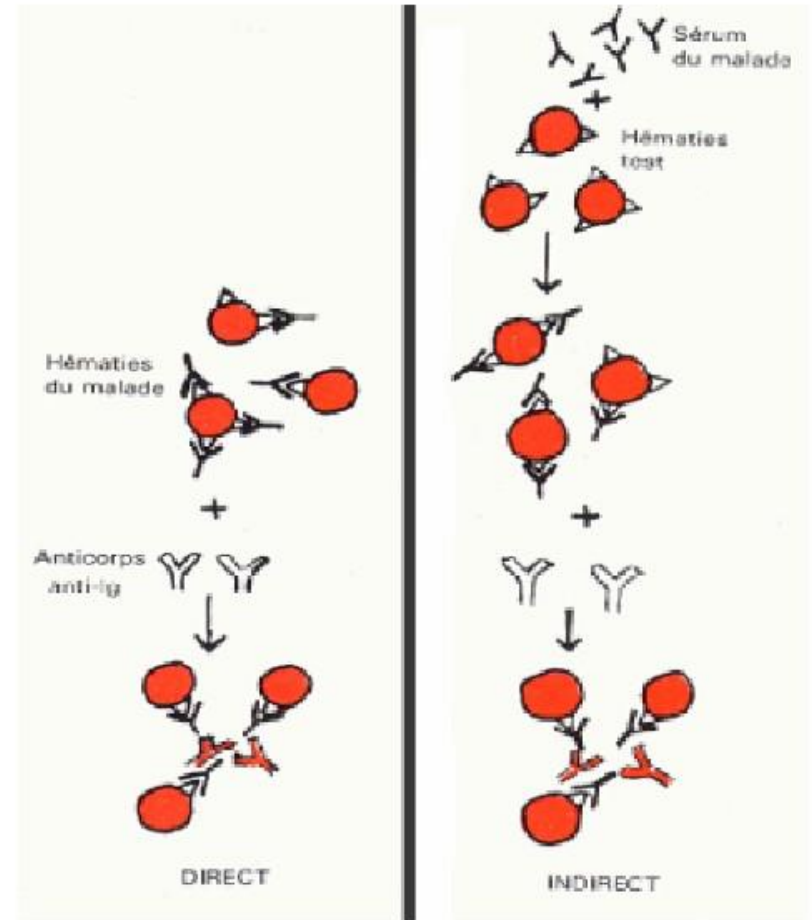
- Ictère précoce +++
- Pâleur, Hépatomégalie, Splénomégalie.
- Risque important d'ictère nucléaire.
- Biologie
 - Groupage de la mère Rh(-), du nouveau-né Rh(+).
 - Test de Coombs (+) chez le nouveau-né , test de Coombs ,Indirect (+) chez la mère.
 - Hyper bilirubinémie libre.
 - Anémie souvent profonde, régénérative ; érythroblastose.

- **LA PREVENTION +++++**

Test de Coombs

= réaction d'agglutination

- **Direct** : on détecte des Ac fixés à la surface des GR
- **Indirect** : on détecte des Ac circulants



Incompatibilité Foetomaternelle dans le système ABO

- la mère du groupe O et le nouveau-né du groupe A ou B.
- Dans cette situation, l'hémolyse peut se manifester dès le premier né.
- Elle est moins sévère et moins précoce que l'hémolyse rencontrée au cours de l'incompatibilité Rhésus.
- Le test de Coombs est souvent négatif.
- **Diagnostic** : mise en évidence chez l'enfant d'anticorps immuns anti-A ou anti-B

Autres immunisations

Dans les sous-groupes:

- C,c ++ ,E++,e ,kell, duffy....
- Généralement après transfusions répétées.
- Même tableau que l'IFM Rhésus D.
- TCD (+).

Hémolyses constitutionnelles

Anomalies de membrane:

- La sphérocytose héréditaire: Maladie de Minkowski-Chauffard
 - Transmission autosomique dominante avec possibles cas sporadiques.
 - Ictère néonatal sévère.
 - FS: Présence de sphérocytes, Frottis sanguin normal n'élimine pas le diagnostic.

Diagnostic positif:

- Orienté par l'anamnèse familiale.
- Confirmé par l'étude de la résistance globulaire osmotique.
- Traitement : Splénectomie > 5 ans.
- Transfusion, acide folique.

- **Anomalies enzymatiques:**
- **Déficit en G6PD:**
 - Transmission récessive liée au sexe → Touche les garçons.
 - tableau d'hémolyse: +ictère précoce.
 - Diagnostic: dosage enzymatique après l'âge de 03 mois.
 - Traitement: transfusion et interdire tous les médicaments oxydants qui augmentent les peroxydes (APS, sulfamides, chloramphénicol, vit K)

Déficit en pyruvate kinase:

- Transmission autosomique récessive
- Ictère néonatale + SPM.
- Anémie constante et sévère.
- Diagnostic : dosage enzymatique.
- Traitement: Transfusion +/- Splénectomie.

Hémolyses acquises

Causes infectieuses:

- virale, bactérienne ou parasitaire.
- Le plus souvent l'ictère est à bilirubine mixte ou directe
- ictère à bilirubine indirecte précoce est possible les premiers jours .

ictères par résorption sanguine

C'est un ictère par lyse du sang collecté cas:

- des céphalématomes importants.
- Des hématomes étendus
- Clinique: ictère et pâleur.
- évolution spontanée parallèle à la résorption de l'hématome, ictère nucléaire possible.



- **Causes toxiques:**

- Administration de vit K synthétique.

- Prise d'Ocytocine par la mère au cours du travail.

Ictères non hémolytiques:

Déficit transitoire de la glucuro-conjugaison:

Ictère « physiologique »:

- ictère simple du nouveau-né = ictère par immaturité hépatique
 - Ni précoce, ni prolongé.
 - isolé, sans HPM-SPM, sans anémie.
 - Débute après un intervalle libre de 2-3jrs.
 - Taux de bilirubine libre ne dépasse jamais 150mg/l.
 - Disparaît spontanément en 10 à 15 jours.

Ictère du prématuré:

- la demi vie des GR :50 à 70 j
- hypo albuminémie
- défaut d'expression des ligandines y et z
- immaturité de la gluruconyl transférase

-aggravé par :

- les autres complications de la prématurité (hypothermie , hypoglycémie ,la détresse respiratoire)
- immaturité de la barrière hémato méningée ;

Déficit définitif de la glucuro-conjugaison

- **Maladie de Crigler-Najjar:**

- déficit en glucuronyl transférase.

- 2 types:

- **Type I:**

- Notion de consanguinité.

- Transmission autosomique récessive.

- Déficit complet et létal de la glucuronyl transférase.

- le traitement inducteur par phénobarbital est inefficace.

- le risque d'ictère nucléaire est majeur.

- **Type II:**

- Déficit partiel en glucuronyl transférase.
- Autosomique dominant.
- Ictère plus modéré sans atteinte nucléaire.
- le traitement inducteur par phénobarbital est efficace (traitement à vie).

Ictère au lait de femme:

- Secondaire à l'existence dans le lait d'une lipoprotéine lipase, inhibant la glycuconjugaison par libération excessive d'acides gras inhibiteurs compétitifs de la bilirubine.
- Début vers le 3^{ème}-5^{ème} jour.
- Peut-être persistant (4 à 5 semaines).
- ne nécessite aucune mesure thérapeutique.
- L'allaitement peut être poursuivi en toute tranquillité ++++



Hypothyroïdie

- Hormone thyroïdienne nécessaire à la synthèse de la glucuronyl transférase.
- C'est un tableau d'ictère prolongé.
- Rechercher les autres signes d'hypothyroïdie.
- Le traitement par les hormones thyroïdiennes

HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE



Obstruction digestive

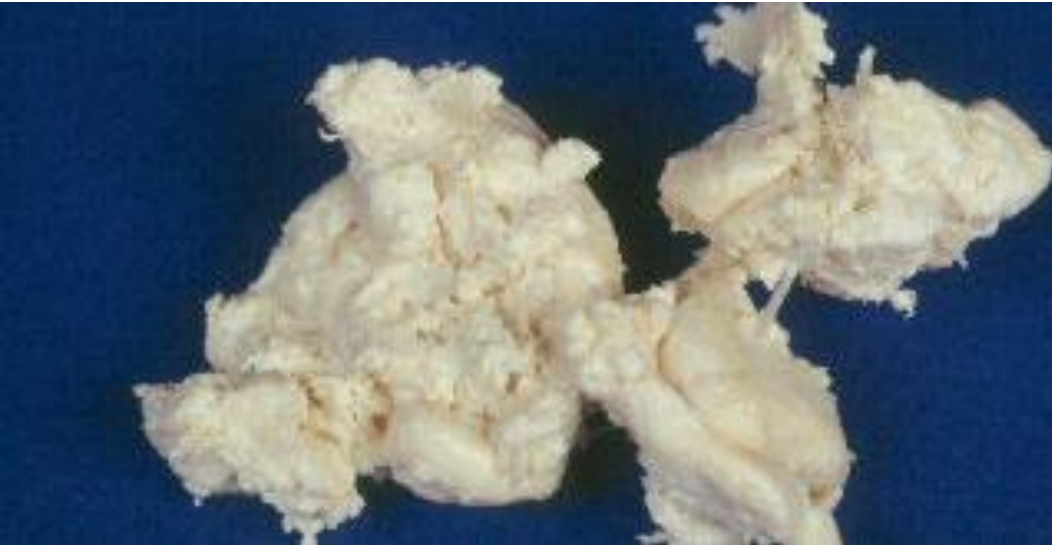
- La sténose du pylore et duodénale.
- Mécanisme:
l'arrêt du transit empêche la prolifération des bactéries intestinales, ce qui favorise l'activité des Beta-glucuronidases donc le cycle entero-hepatique .
- Le traitement est chirurgical.

ICTÈRES À BILIRUBINE CONJUGUÉE

CHOLESTASE NÉONATALE

- **Diagnostic URGENT**
= toujours pathologique
- **Clinique**
 - Urines foncées
 - Selles décolorées
 - Hépatomégalie
- **Examens complémentaires urgents** :
 - **Echographie abdominale** (obstacle, atrésie des voies biliaires)
 - **Taux de Prothrombine**
 - **ECBU**

ictère cholestatique



Selles « mastic »

Urines foncées



ETIOLOGIES DES ICTÈRES À BC

- **Intra hépatique**

- **Infections** : E Coli, CMV, EBV, TORSCH ...
- Déficit alpha 1 antitrypsine
- Maladie métaboliques (galactosémie, glycogénose, tyrosinémie),
- Mucoviscidose
- Syndrome d'Alagille

- **Extra hépatique**

- **Atrésie des voies biliaires**
= **urgence chirurgicale avant 6 sem de vie**
- Sténose ou kyste du cholédoque

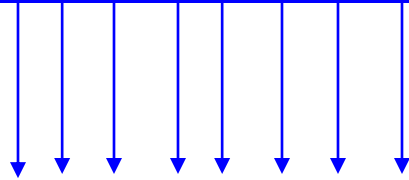
TRAITEMENT

Doit être d'autant plus précoce qu'il existe des facteurs de gravité

Photothérapie

Principe de la photothérapie

Lumière bleue



BLR libre + photons (425-475 nm) \Rightarrow Lumirubine

lipophile



passage intra cellulaire



accumulation au
niveau de la peau

hydrophile



passage dans bile et urines



élimination



- **Facteurs d'efficacité:**
- L'intensité du flux lumineux
- la distance de la peau par rapport à la source (optimale 35-50 cm).
- La surface cutanée exposée: Efficacité proportionnelle à la surface de peau exposée.

- **Méthodes de photothérapie :**
- conventionnelle : unidirectionnelle.
- intensive : multidirectionnelle.
- Maternisée: lit dans lequel l'enfant (« face inférieure ») repose à 5-7 centimètres de tubes émettant un éclairage énergétique faible.





• **Précaution d'usage :**

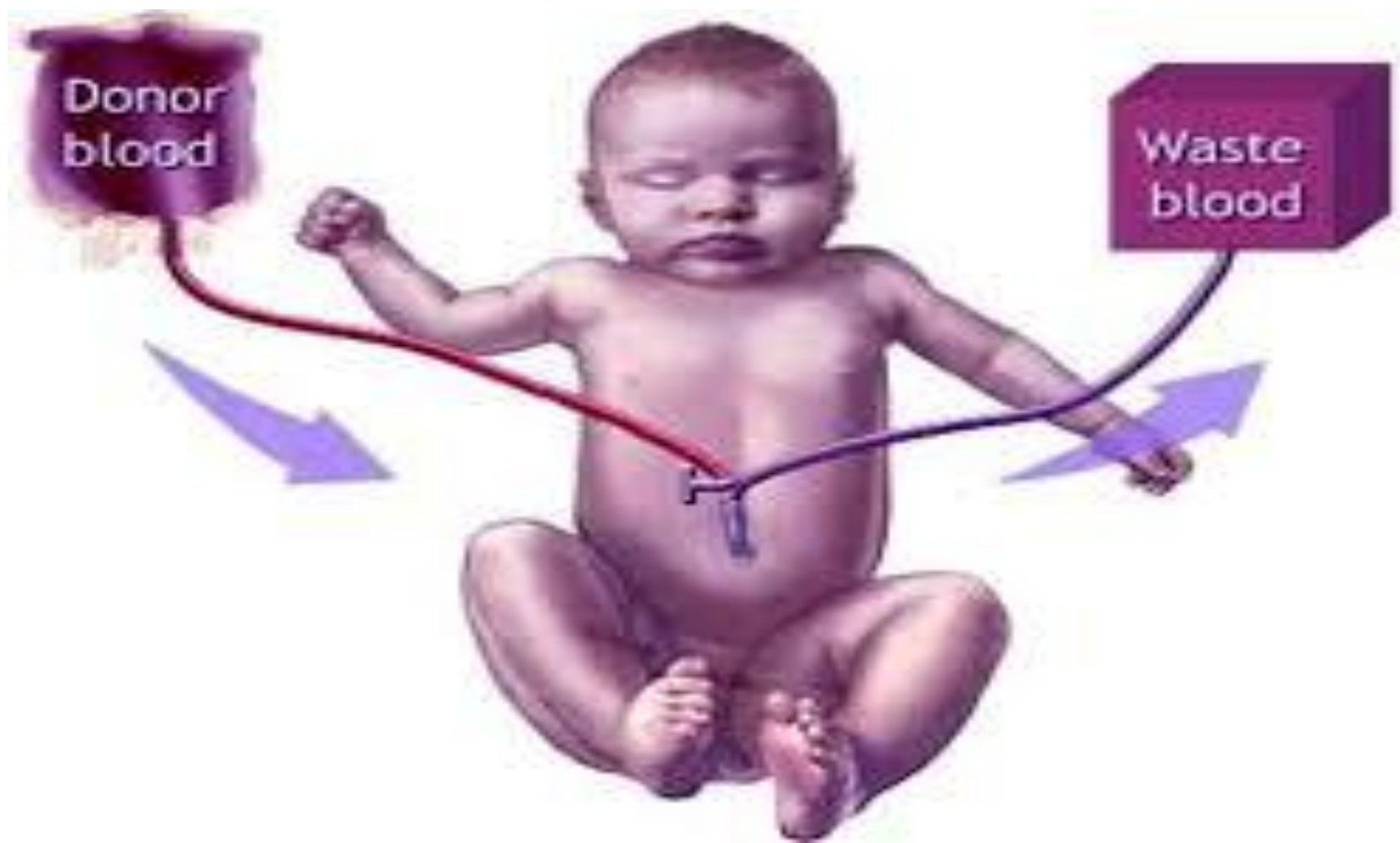
- Nouveau-né nu, protection des yeux et des OGE.
- Dans une couveuse, à 35-50 cm de distance de la source lumineuse.
- majoration hydrique (de 10 à 20%).
- surveillance de la Température, du transit, de l'état d'hydratation.
- changement de position toutes les 3h.
- remplacement des tubes après 2000 heures d'utilisation ou après contrôle par radiométrie.

Effets secondaires :

- hyperthermie
- Diarrhée (Par inactivation de la lactase intestinale)
- éruption cutanée
- bébé de bronze.

Contre-indications de la photothérapie :

- Maladie hépatique : Infection virale, bactérienne ou parasitaire.
- Ictère cholestatique.



Exsanguino-transfusion

- **Principe:**

Echanger progressivement le sang du N-né par un sang frais d'un donneur compatible.

Triple intérêt:

- Epurer l'organisme de l'excès de bilirubine libre.
- Eliminer du sang de l'enfant les Ac maternels.
- Corriger les désordres associés (acidose, hypoglycémie...).

- Modalités:
 - cathétérisme de la veine ombilicale
 - Quantité de sang: 2 à 3 fois la masse sanguine:180cc/kg.
- Qualité du sang: Sang total frais de moins de 72 heures.
- Groupe:
 - IFM Rhésus → Gpe du N.né, Rh (-).
 - IFM ABO → Gpe O, Rh du N.né.

- **Complications:**

Troubles Cardiovasculaires :

- Troubles du rythme.
- Arrêt cardiaque.
- Surcharge volumique.
- Embolie gazeuse.

Troubles métaboliques:

- Hypocalcémie.
- Hypoglycémie.
- Hyperkaliémie.
- Hypothermie.
- Acidose métabolique.

Infections:

Contamination bactérienne ou virale.

Complications mécaniques:

Perforation intestinale

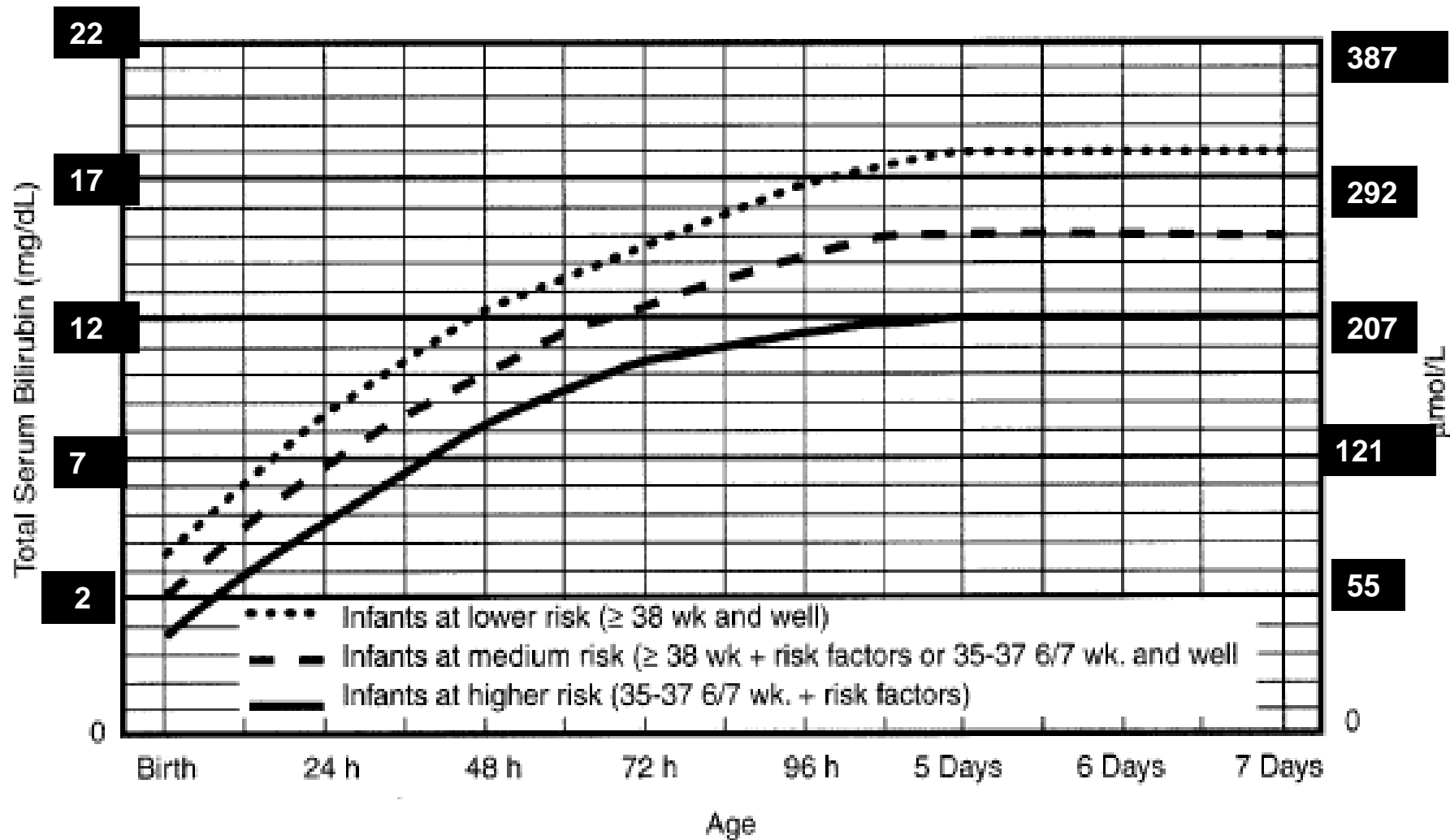
Autres:

-Albumine

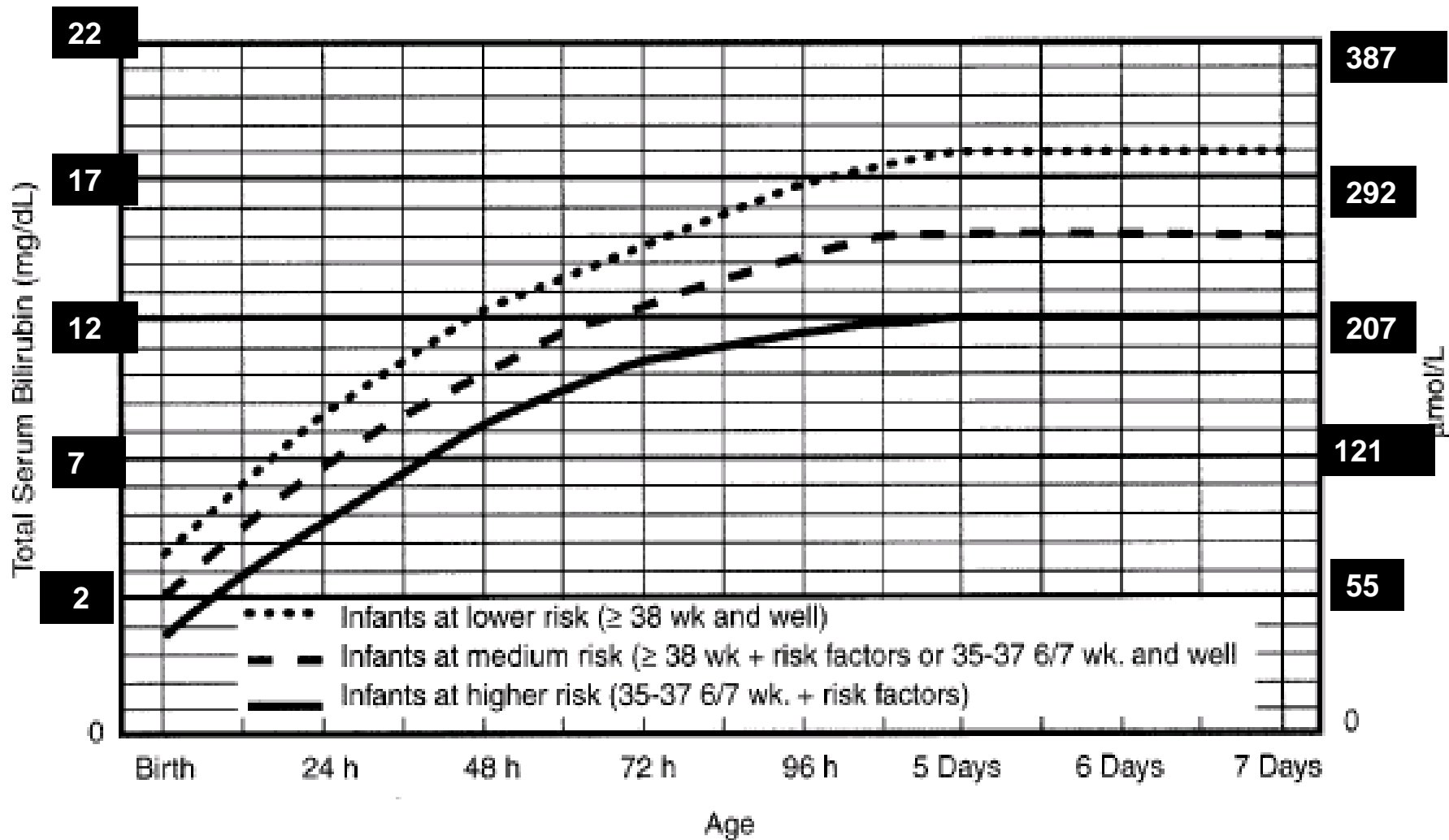
-Les inducteurs enzymatiques

-Les immunoglobulines polyvalentes

INDICATIONS DE LA PHOTOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE



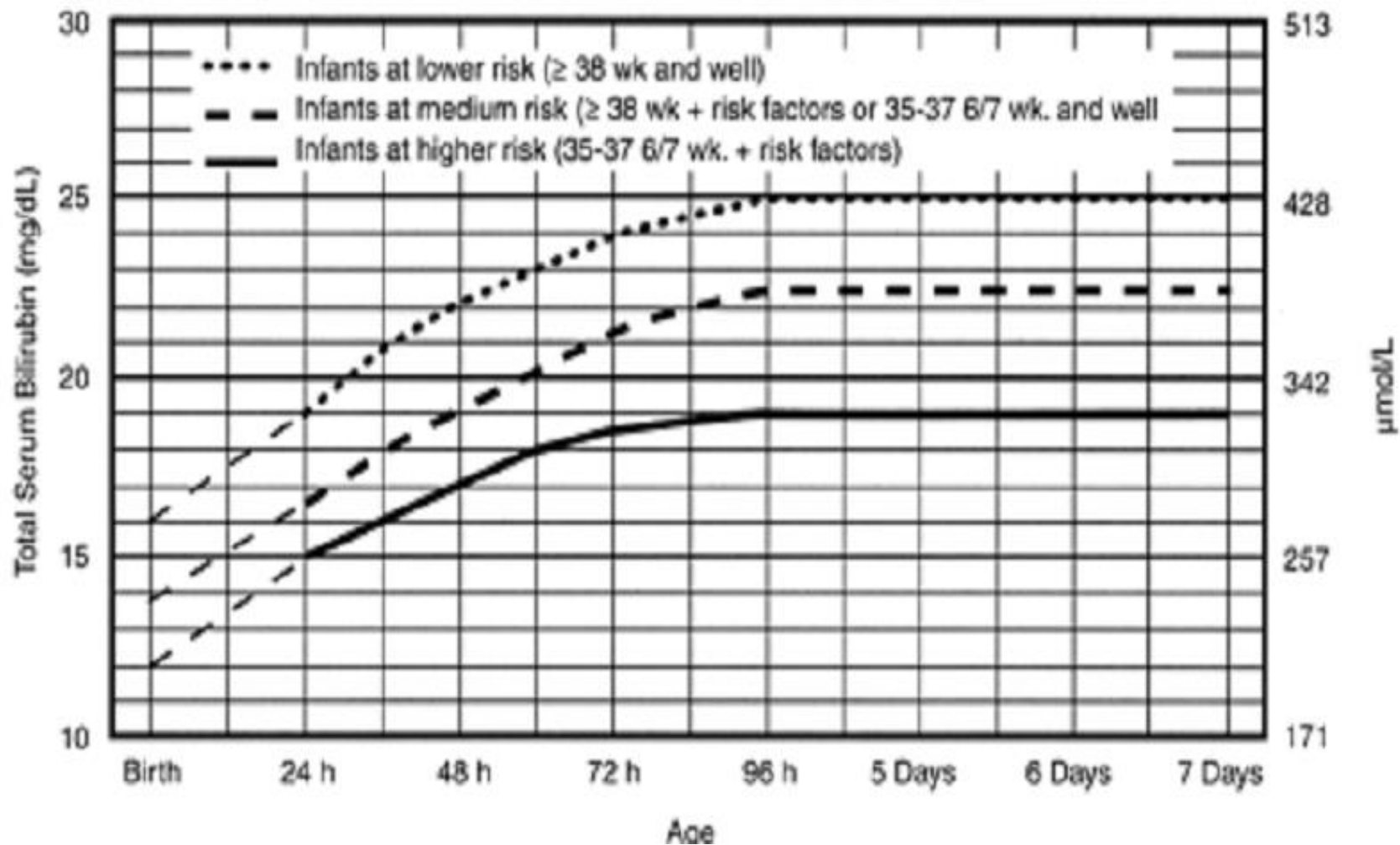
INDICATIONS DE LA PHOTOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE

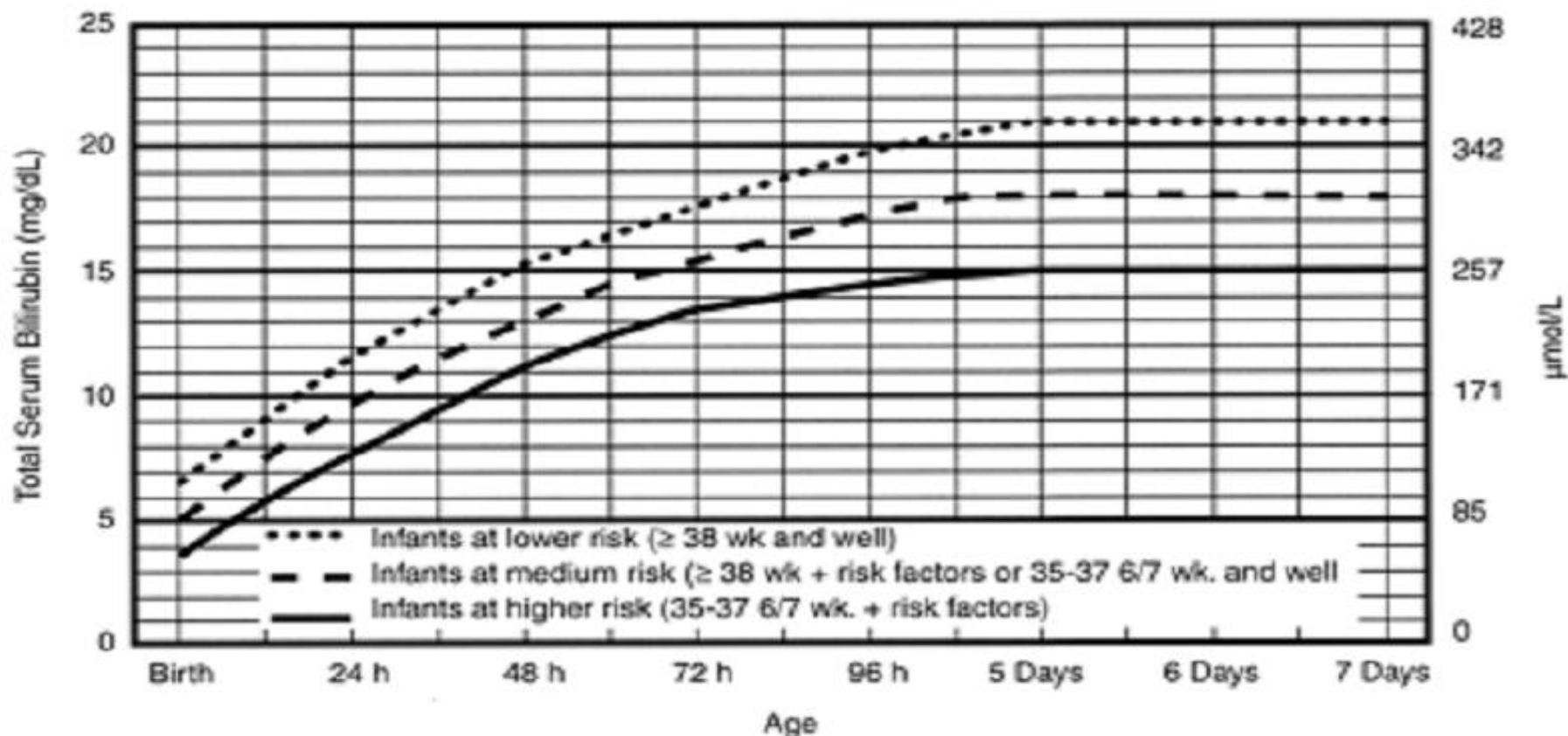


> 35 SA

Indication exsanguino-transfusion

(source : Pediatrics 2004 vol 204, p 297 – 316)





- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

> 35 SA

Indication photothérapie

(source : Pediatrics 2004 vol 204, p 297 – 316)

1 mg/dl = 10 mg/l

Ictères cholestatiques

→ **Traitement étiologique**

AVB 1^{ère} indication de la transplantation hépatique chez l'enfant

conclusion

- L'ictère néonatal reste une affection fréquente.
- Les hyperbilirubinémies non conjuguées sont de loin les plus fréquentes
- Habituellement, il s'agit d'un ictère simple qui va guérir tout seul.
- Il ne faut cependant pas perdre de vue que certains diagnostics doivent être faits en urgence soit en raison du:
 - risque de neurotoxicité de la bilirubine
 - une indication chirurgicale qu'il faut poser rapidement.



*BON COURAGE
ET
BONNE CHANCE*