

PLAN DU COURS

I.INTRODUCTION :

- A. Les Définitions
- B. Le Rappel du métabolisme de la bilirubine

II.Diagnostic positif

- ▶ Les Critères Cliniques :
- ▶ Les Critères Biologiques :

III. Diagnostic différentiel

IV. Diagnostic étiologique

- A. Conduite de l'enquête étiologique
- B. Les Résultats de l'enquête étiologique :

V.TRAITEMENTS :

VI. PREVENTION

VII.CONCLUSION :

I. INTRODUCTION :

DEFINITIONS

Coloration jaune généralisée des Téguments et des Muqueuses.

Il est dû à la présence dans le sang, en quantité anormale, de produits de dégradation de l'hémoglobine ou de la myoglobine.

- ▶ Un ictère est dit **Précoce** : **Avant la 24ème H de vie.**
- ▶ Un ictère est **Tardif** : **Après le 7^{ème} jour de vie.**
- ▶ Un ictère est **Persistant** : encore présent **après le 14ème jr de vie.**
- ▶ L'ictère **Grave** : **Taux de bilirubine totale sup à 200mg/l**
(risque d'ictère nucléaire).
- ▶ L'ictère est dit **Physiologique** quand le taux de bilirubine totale
ne dépasse pas 150 mg/l.

*Tout ictère Précoce, Tardif, dont le tx de BT dépasse 150mg/L
ou avec une composante de Directe sup à 20mg/L,
n'est pas un ictère Physiologique.*

RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE :

La connaissance des processus qui permettent de passer de l'hémoglobine à la bilirubine

Permet de comprendre les mécanismes des Ictères de la période néonatale.

On distingue ainsi 4 étapes dans le métabolisme de la bilirubine.

1. Première étape:

Production et origine de la bilirubine :

LIEU: SRE



L'**affinité** de la bilirubine pour les protéines de transport extracellulaire, (**albumine**) explique l'efficacité du **transport** de cette molécule **relativement insoluble dans le milieu aqueux de l'organisme**.

2. Deuxième étape:

Transport de la bilirubine vers le foie :

LIEU : PLASMA

la bilirubine **liposoluble** **quitte** le SRE et est transportée dans le plasma **liée à l'albumine**.

La liaison à l'albumine comporte **un site majeur** de très forte affinité

et **2 sites accessoires**,

Bien que l'**affinité de l'albumine pour la bilirubine** soit élevée, elle n'est pas illimitée; les sites de fixation ne sont pas spécifiques et peuvent **attirer d'autres molécules**.

Une **partie de la bilirubine** peut donc rester libre dans le sérum, qu'on appelle **bilirubine « non liée »** et « **non conjuguée** » et qui représente un véritable **danger pour le cerveau**.

Au contact de l'hépatocyte, la bilirubine est séparée de l'albumine elle se lie alors à **la protéine You ligandine** qui se comporte en **récepteur** au niveau de la cellule hépatique.

3. Troisième étape :

Glycuro-conjugaison :

LIEU : FOIE / Dans le système microsomial de la cellule hépatique

la **Conjugaison** de la **Bilirubine** + l'**Acide Glucuronique (AG)**
est **Catalysée** par une **enzyme la glucuronyl – transférase (GT)**.



Cette **bilirubine diglucoronidée**
Bilirubine conjuguée ou Bilirubine Directe

est **hydrosoluble** et **excrétable** par la bile dans l'intestin.

NB: Un taux de glucose normal est nécessaire pour la glycuro-conjugaison.

4. Quatrième étape:

Devenir de la bilirubine dans le tube digestif :

LIEU:TUBE DIGESTIF

une partie de la **Bilirubine** peut être **Déconjugée** par une **beta-glucuronidase**

Réabsorbée par **l'intestin et parvenir au Foie**

Par voie Sanguine:

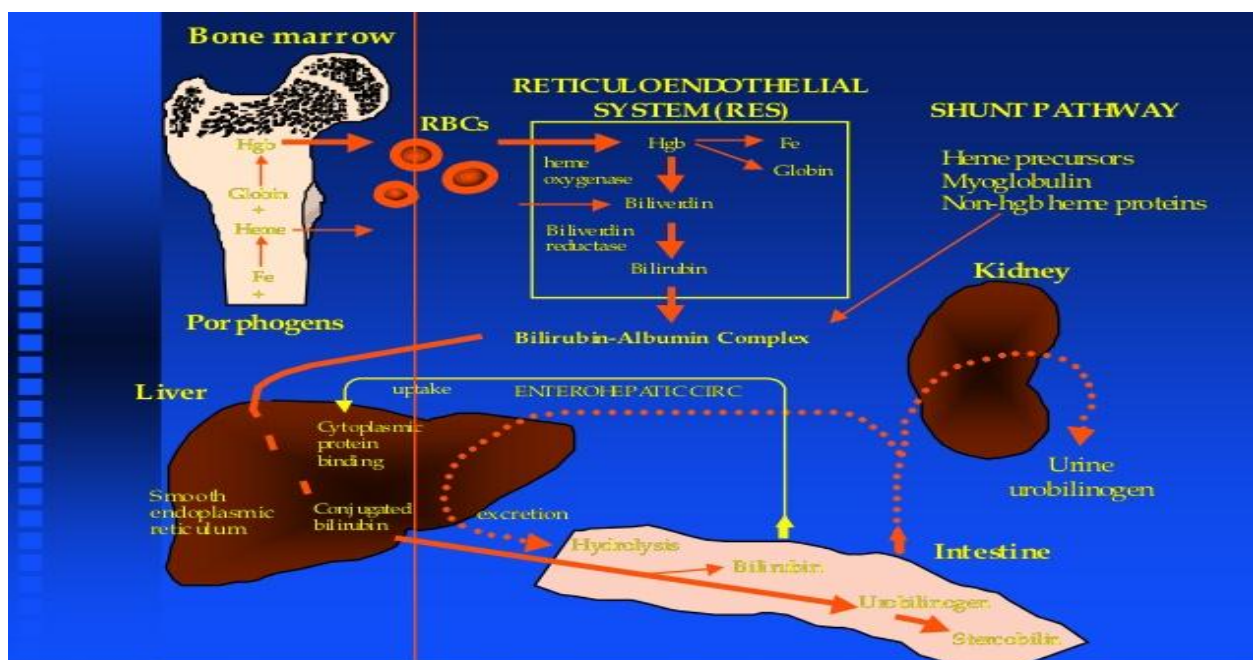
c'est **le cycle entérohépatique**
(surtout pendant la 1ère semaine de vie).

► La **Plus Grande** partie est **éliminée** dans **les selles** sous forme de

Stercobilinogène.

► Seule une **Faible Fraction**, sous forme d'**Urobiline** est **éliminée**

par **les urines.**



5. Les conséquences de l'Hyperbilirubinémie Indirecte sur le Cerveau :

L'hyperbilirubinémie indirecte représente un danger pour le cerveau des nouveau-nés.

En effet la **saturation** des molécules d'**Albumine** va laisser une fraction non liée de bilirubine :

«la bilirubine libre»

le danger est dû à sa capacité de **Diffusion Cellulaire.**

► nombreuses substances interfèrent sur cette liaison par un mécanisme de compétition :

Les acides gras libres (hypothermie),
certains antibiotiques (gentamycine, novobiocine),
les diurétiques (furosémide)
et les anticonvulsivants (diazépam).

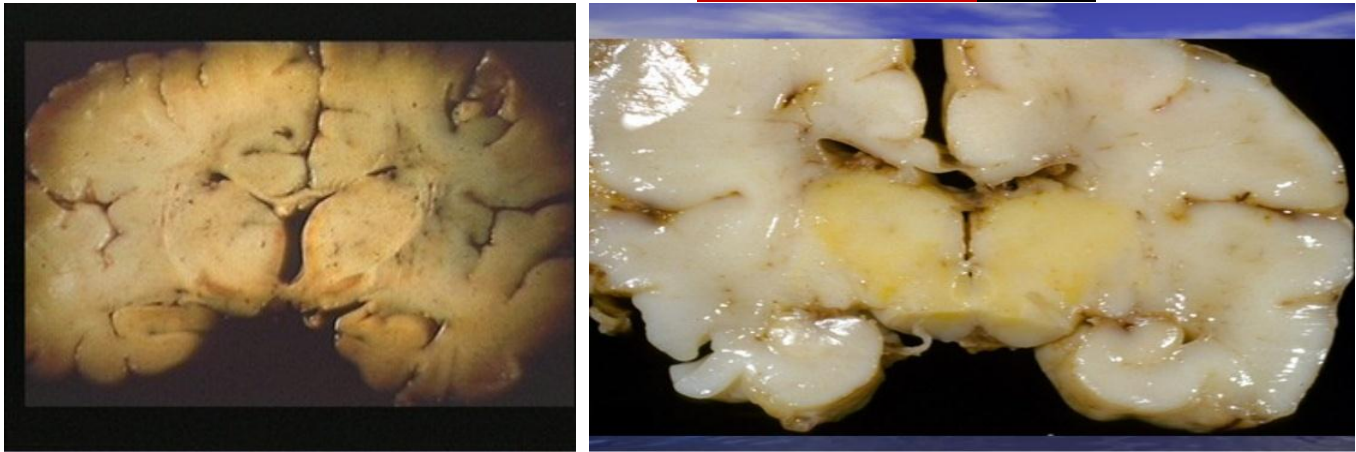
► Par ailleurs, la liaison albumine-bilirubine est défavorablement influencée par de nombreux facteurs:

L'âge gestationnel (**prématuré**), l'acidose, l'hypoxie, (qui augmente la perméabilité hémocérébrale),
l'**hypothermie** (qui augmente les acides gras libres),
l'**hypoglycémie** (qui diminue la glycu-conjugaison).

L'encéphalopathie bilirubinémique (Ictère Nucléaire)

est le résultat du **Dépôt sur les Noyaux Gris Centraux** de la bilirubine (liposoluble) en excès dans le plasma,

entraînant une **Nécrose Cellulaire rapide.**



Les conséquences :

- ▶ Atteinte **Auditive** qui semble régressive dans la plupart des cas et rapidement corrigé par l'EST.
- ▶ Soit entraîner un **ictère nucléaire**.
 - ▶ soit des **lésions graves et définitives.**

L'ictère nucléaire entraîne des troubles neurologiques à type :

Attitude en opistotonos.

Convulsions.

Hypertonie.

Son évolution peut être **Mortelle dans les 1^{er} heures de vie** ou laisser des **Séquelles Tardives** a type de **Chorioatetose.**

Son apparition tient :

- **Le taux sanguin de bilirubine indirecte**

- **Son degré de liaison à l'albumine**

Tout facteur connu pour réduire la liaison doit être pris en considération pour le traitement.

- **Les circonstances néo-natales aggravantes :**

faible poids de naissance, anoxie-ischémie et une infection

(risque d'ictère nucléaire «à bilirubine basse»).



II. DIAGNOSTIC POSITIF :



Les Critères Cliniques :

- Le DC est **Facile** quand son intensité est suffisante

-Il est **Difficile** dans :

- ▶ les formes frustes ; certaines **Ethnies comme les populations noires** ;

- ▶ **Examen à la lumière artificielle** ;

Les selles et les urines sont de coloration normale.

- ▶ *Certains aspects cliniques :*

l'anasarque fœto-placentaire → ictère nucléaire d'installation précoce.

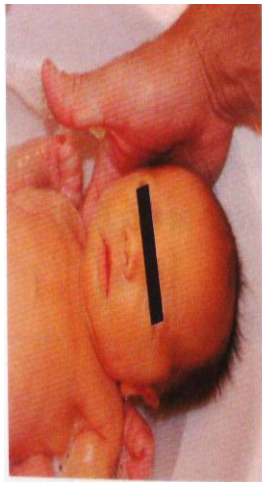
Les Critères Biologiques :

Dosage de **la Bilirubine** Totale, Bilirubine Directe et Indirecte.

Dans ce cas : **(BI) ↑**

Bilirubinomètre Transcutané : méthode non invasive





AFP ??????



Ictère ou « jaunisse » s'observe au mieux en tendant la peau (pas d'ictère à gauche et ictère à droite)

REGLE DE KRAMER

ZONE	1	2	3	4	5
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	100	150	200	250	>250
Bilirubine (mg/l)	58	88	117	146	>146

III. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Les ictères à bilirubine conjuguée seront éliminés après dosage de la bilirubine totale et directe:

- Soit **ictère à bilirubine directe prédominante**
(atésie des voies biliaires extra-hépatiques).

- Soit **ictère à bilirubine mixte**
(cholestase intrahépatique, hépatites néonatales).



QUATRE causes principales :

- Atrésie des voies biliaires (AVB).
- Infection (urinaire ou hépatique).
- Mucoviscidose.
- Déficit en alpha-1-antitrypsine.

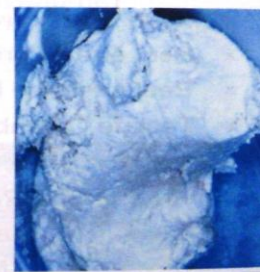
POINTS CLES



Couleur normale



Selles décolorées :
infection urinaire



Selles blanches : atrésie des voies
biliaires

VI. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

⑩ Conduite de l'enquête étiologique :

Devant tout ictère on recherche :

⑩ Les éléments anamnestiques :

Age d'apparition de l'ictère. Existence d'ictère néonatale dans la fratrie.

Conditions de grossesse et d'accouchement.

Poids de naissance, âge gestationnel.....

b) Cliniquement :

Pâleur, SPMG, HGM, Syndrome hémorragique, céphalématome, aspect des selles et urines, signe d'INN.

E xamen neurologique minutieux...

c) Biologiques :

Dosage de la bilirubine. Groupage et phénotype de la mère et de l'enfant.

Test de Coombs direct et Indirect

FNS avec taux de réticulocytes, FSP...

B. Les Résultats de l'enquête étiologique :

1. Les ictères hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (immunologiques) :

- a) La maladie hémolytique par incompatibilité rhésus D :
- b) La maladie hémolytique par incompatibilité ABO :
- c) Les allo-immunisations Autres que le Rhésus (D) et l'IFM ABO :

2. Les ictères par hémolyse constitutionnelle (non immunologiques) :

a) Les hémolyses par déficit enzymatique érythrocytaire :

- ▶ Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :
- ▶ Le déficit en pyruvate kinase PK:
- ▶ Le déficit en triose phosphate isomérase TPI

b) Les hémolyses par maladie de la membrane érythrocytaire :

- ▶ La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard
- ▶ La pyropoikilocytose héréditaire PPH:

3. Les ictères non hémolytiques :

a) Ictère «physiologique» ou ictère par immaturité hépatique :

b) L'ictère familial congénital non hémolytique ou maladie de **Crigler Najjar** :

c) L'ictère lié à l'**allaitement maternel** :

d) L'**hypothyroïdie** :

e) **Les sténoses du tube digestif** (sténose hypertrophique du pylore, sténose duodénale)

f) **Les ictères par résorption sanguine** :

1-Les ictères hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (immunologiques) :

a) La maladie hémolytique par incompatibilité rhésus D :

- la plus fréquente d'hémolyse,
- elle est due à l'immunisation d'une **femme rhésus (-) (dd)** par pénétration dans son organisme du **sang contenant l'Ag D**.
- Production d'**AC anti-D type IgG** →le placenta à partir de la 20ème semaine
→ et vont hémolyser les hématies du fœtus porteur de l'Ag D.
- Le diagnostic : Coombs indirect :mettre en évidence des Ac irrégulière dans le sérum de la mère.
- A la naissance l'incompatibilité se manifeste par :
 - **Les Formes modérées** : ictère et/ou anémie précoce,
+ ou - à une hépato-splénomégalie.
 - **Les Formes Sévères** : Anasarque Fœto-Placentaire
avec un ictère rapidement croissant, et une anémie avec ou sans symptômes hémorragiques, HPTSPM importante, érythroblastose.

Diagnostic : ▶ Groupage de la mère : **Rh-** ▶ Groupage de l'enfant : **Rh+**

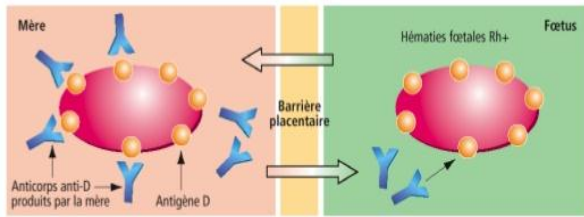
▶ **COOMBS Direct Positive type IgG**

▶ **FNS : Anémie.**

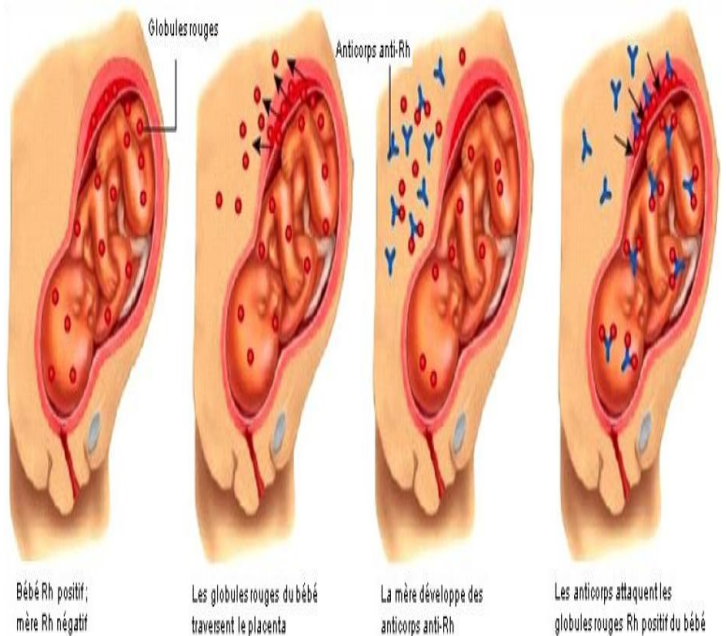
▶ Dosage de la bilirubine :

Physiopathologie

Une mère Rhésus D négatif produit des anticorps dirigés contre l'antigène D présent sur les hématies du fœtus, suite à une hémorragie fœto-maternelle



Hémolyse
fœtale → Anémie

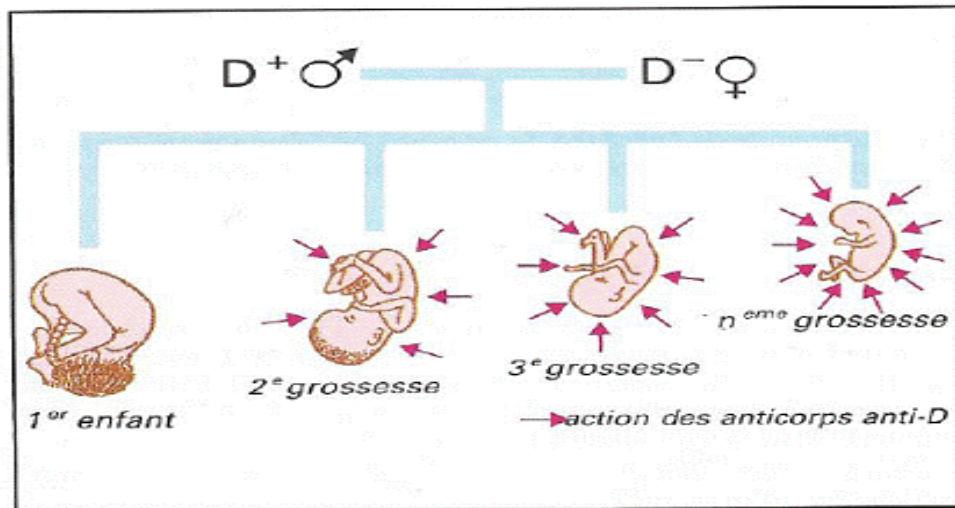


Bébé Rh positif;
mère Rh négatif

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



b) La maladie hémolytique par incompatibilité ABO :

Mères Gsg O Enfant Gsg A ou plus rarement de groupe B.

*il s'agit d'une immunisation précoce (première année) de la mère de groupe O
à partir des antigènes anti A ou anti B.*

c) Les allo-immunisations Autres que le Rhésus (D) et l'IFM ABO :

Des Ag c et E du système Rh, plus rarement des antigènes C et e.
De L' Ag K du système Kell (très dangereux).

Le Dg anténatal :

la recherche d'Agglutinines Irrégulières
chez la femme enceinte antérieurement transfusée.

Chez le nouveau-né : Ictère précoce

Coombs direct en général positif

2. Les ictères par hémolyse constitutionnelle (non immunologiques) :

a) Les hémolyses par déficit enzymatique érythrocytaire :

► Déficit (G6PD) :

Transmission récessif lié au sexe.

Ictère précoce isolé,

sans hépato splénomégalie.

La bilirubine peut s'élever rapidement nécessitant une exsanguino-transfusion

Diagnostic : Dosage de l'activité de la G6PD

► Déficit en Pyruvate kinase PK :

Transmission autosomique récessive,

ictère néonatal,

splénomégalie,

l'anémie est constante et sévère.

Diagnostic : Dosage

de l'activité enzymatique des hématies

b) Les hémolyses par maladie de la Membrane Erythrocytaire :

► La sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard:

TAD, (80% des cas.) - clinique : ictère néonatal sévère. L'ictère modéré est retrouvé dans 50% des cas.

- Le diagnostic positif est orienté par l'anamnèse familiale.

Il est confirmé par l'Etude de la résistance globulaire osmotique

NB: cette étude de la résistance globulaire ne sera **fiable que vers l'âge de 12 mois.**

► La pyropoïkilocytose héréditaire :

Maladie très rare

TAR

Elle peut être évoquée en période néonatale

chez les sujets de race noire

devant des déformations importantes des

hématies.

3. Les ictères non hémolytiques :

a) Ictère «Physiologique» ou IHH :

Vers le 3^{ème} - 5^{ème} jour de vie; il reste **isolé Modéré** (Bilirubinémie totale \leq à 150mg/L)

- Il **disparaît spontanément** en 10 à 15 jours;
→ par une modification de la coloration des urines, qui jusque là claires, incolores, **deviennent normalement colorées.**

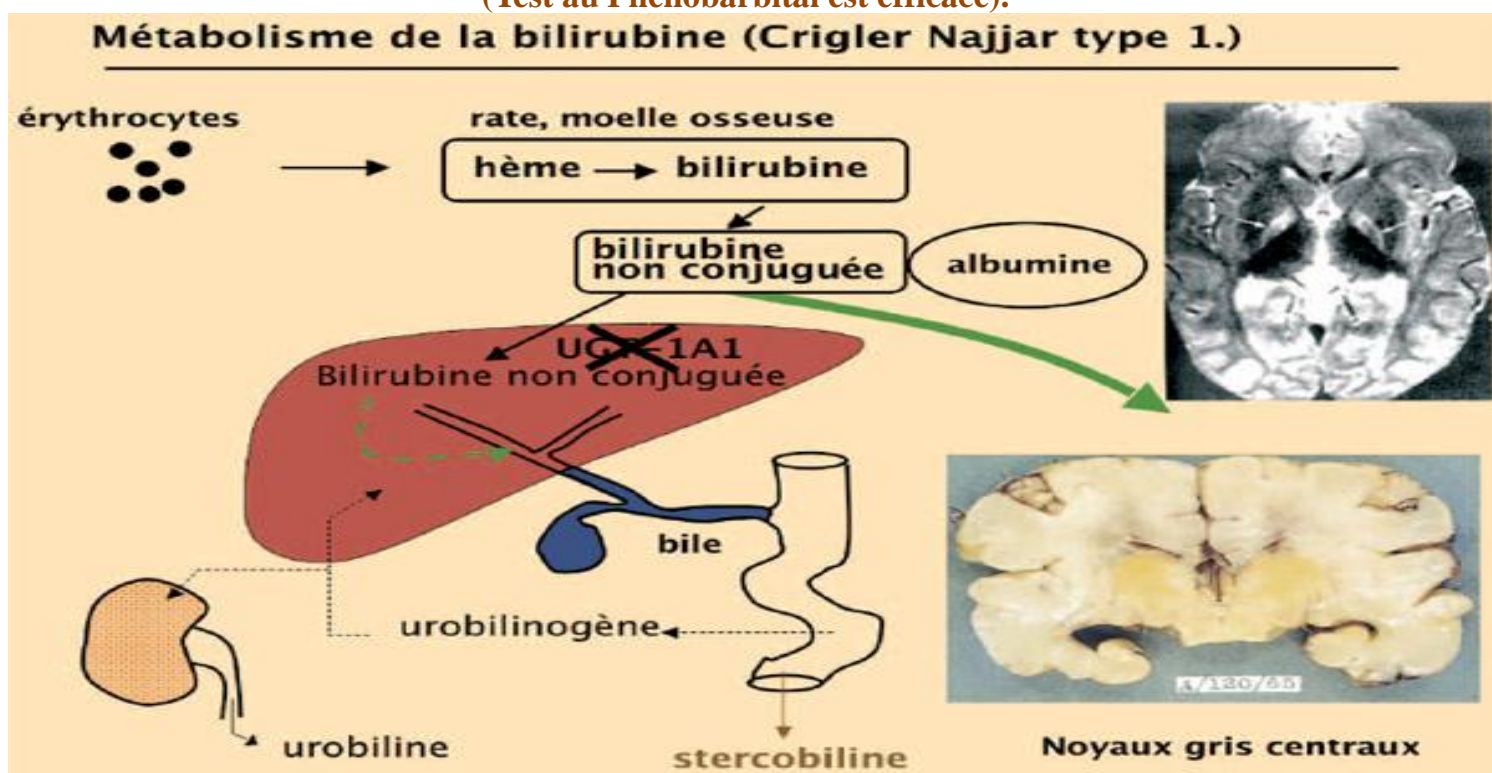
- L'ictère «physiologique» serait en rapport avec la difficulté d'adaptation du foie aux nouvelles circonstances créés par la naissance,

b) L'ictère familial congénital non hémolytique ou Maladie de Crigler Najjar :

Déficit en glucuronyl transférase hépatique, le diagnostic est fait par

l'étude de l'activité GIT d'un fragment de foie par biopsie.

- **Type1 : Déficit est total, TAR:**
Bilirubine Indirecte est très importante et entrain un ictère nucléaire en quelque semaines.
(Test au Phénobarbital est inactif).
- **Type2 : Déficit est partiel, TAD :** l'ictère nucléaire est rare.
(Test au Phénobarbital est efficace).



C) L'ictère lié à l'allaitement maternel :

- **Diagnostic d'élimination:** il s'agit d'un ictère nu.
- ↑↑ des Acides Gras libres (AGL) dans le lait maternel en rapport avec une Activité lipoprotéine lipase élevée ↑↑.
- ▶ Les AG traversent la paroi intestinale pour parvenir au foie où ils inhibent la formation de Protéine vectrice Z et de glucuronyl-transférase.
- ▶ Ils pourraient également entrer en compétition avec la bilirubine pour occuper les sites d'albumine.

Si, aucune étiologie n'est retrouvée, l'attitude du médecin permettra en rassurant la maman de continuer l'allaitement maternel, et l'on verra peu à peu diminuer l'ictère (au bout de 4 - 5 semaines).

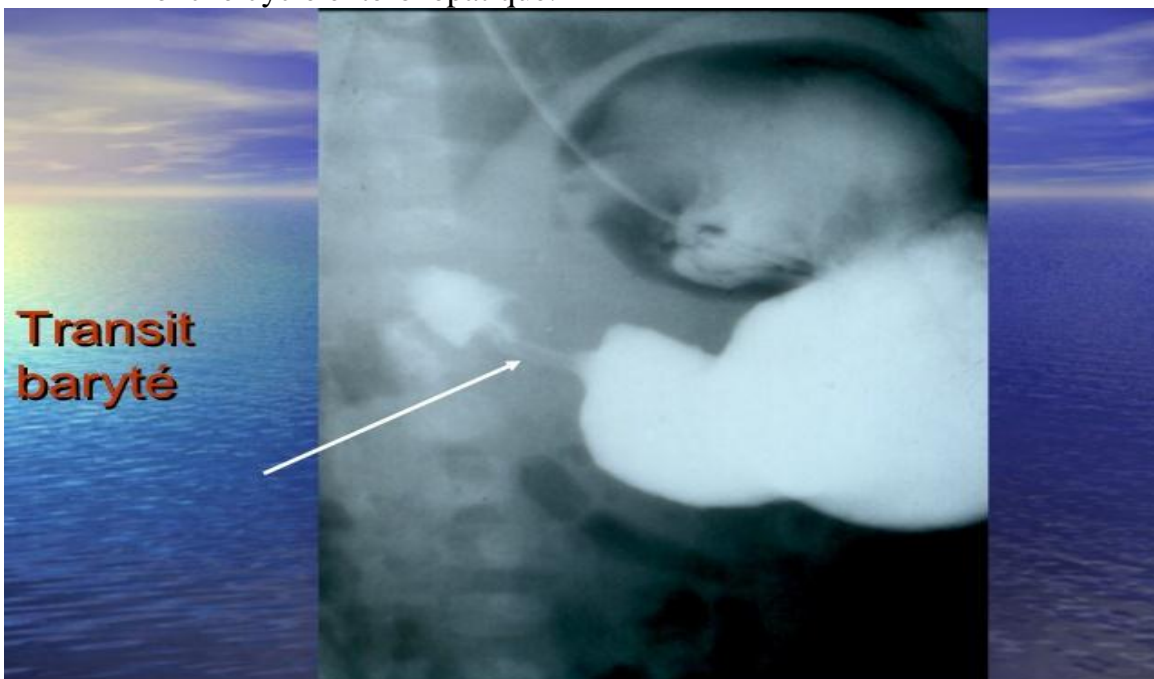


d) L'hypothyroïdie :

- ictère anormalement prolongé.
- TSH, et un âge osseux.

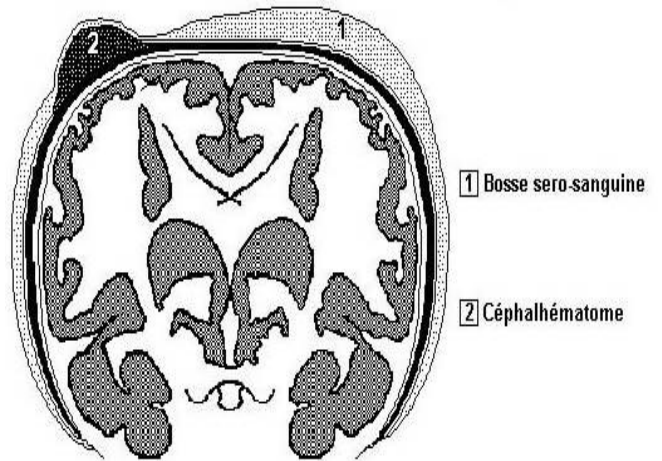
e) Les sténoses du tube digestif (sténose hypertrophique du pylore, sténose duodénale)

- Ces sténoses du tube digestif peuvent être la cause d'un **ictère persistant nu** par le jeûne, cause d'hypoglycémie et l'arrêt du transit, qui empêche la flore bactérienne normale, ce qui favorise l'activité de la glucuronidase,
Donc le cycle entérohépatique.



f) Les ictères par résorption sanguine :

- - Céphalématome important.
- - Hématomes étendus.



V. TRAITEMENT :



Le but du trt est double:

- *Limiter la Progression de la Bilirubinémie*
- *Prévenir l'Installation de complications neurologique*

A. Les mesures Symptomatiques :

Certains principes de base doivent être respectés :

- Eviter l'hypothermie.
 - Alimentation précoce.
- Surveillance de la glycémie et de la protidémie.
 - Assurer un bon état d'hydratation;
- Eviter l'administration de drogues altérant la liaison bilirubine albumine.



B. La Photothérapie (PT):

- *l'outil le plus performant pour le traitement de tout ictère néonatal à bilirubine indirecte ;*
- *consiste à exposer un nouveau-né ictérique à une lumière bleue ou blanche qui entraîne **une photo décomposition de la bilirubine libre dans les 2mm d'épaisseur les plus superficiels de la peau.***
- *L'absorption photonique **modifie l'état électronique de la molécule qui se transforme en dérivés Hydrosolubles qui ont éliminé sans glycuco-conjugaison.***

Nous disposons de 2 méthodes :

1. La photothérapie conventionnelle ou standard :

2. La photothérapie intensive (tunnel 360°,LED)



Fig. 3

MÉTHODES

On distingue trois méthodes de photothérapie :

Photothérapie maternisée (fig. 1 et 2): lit dans lequel l'enfant (« face inférieure ») repose à 5-7 centimètres de tubes émettant un éclairement énergétique faible d'environ **2 mW/cm²** (Bilibed® , Bilblanket®) :

Photothérapie conventionnelle (fig. 3): avec un « éclairement énergétique » **de 2 à 3 mW/cm²**.

Photothérapie intensive (fig. 4): (Mediprema®) : avec un « éclairement énergétique » **> 3 mW/cm²** sur une surface corporelle de 360°



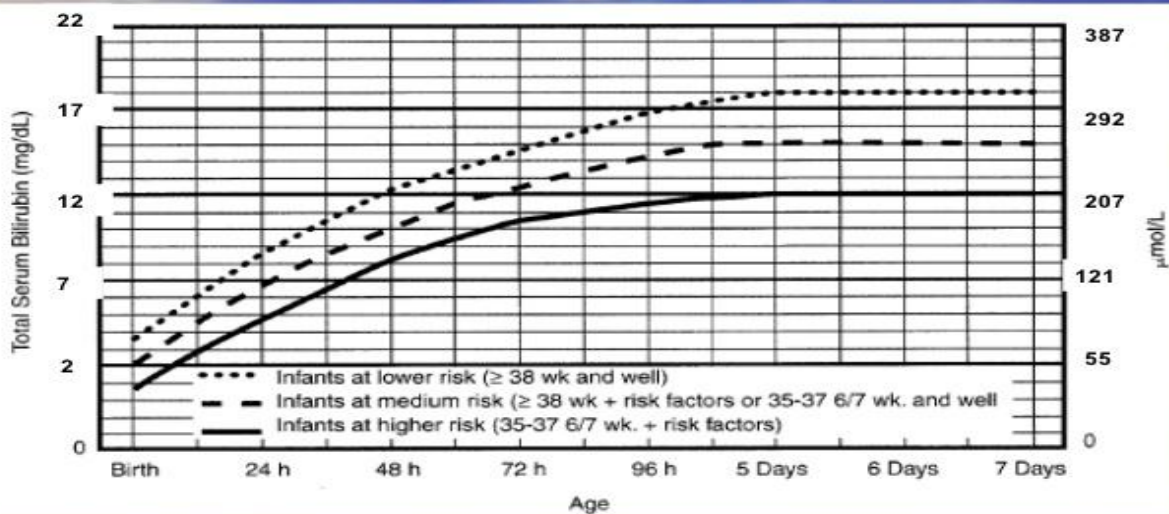





Bili Indirecte	(-) de 24h	24-48h	49-72h	+ de 72h
Mgr/l	(-) de: (+) de 2500 : 2500	(-) de: (+) de 2500 : 2500	(-) de: (+) de: 2500 : 2500	(-) de: (+) de 2500 : 2500
Moins de 50	Observation	Observation	Observation	Observation
50 - 90	Photothérapie si hémolyse	Observation	Observation	Observation
100-140	EST si Hémolyse	Photothérapie	Photothérapie	Observation
150-170	EST	EST	Photothérapie	Photothérapie
180 (+)	EST	EST	EST	EST

- Utiliser la photothérapie après chaque EST.
- EST si la bilirubine augmente de 10mg/heure
- En présence de :
 - 1 - Asphyxie périnatale
 - 2 - SDR
 - 3 - Acidose métabolique (PH = 7,25)
 - 4 - Hypothermie (T° inférieur 35°C)
 - 5 - Protidémie à 50gr/l ou moins
 - 6 - Poids de naissance inférieur à 1500gr
 - 7 - Examen neurologique suspect ou pathologique, traiter comme dans la catégorie supérieure

INDICATIONS DE LA PHOTOTHÉRAPIE CONVENTIONNELLE



INDICATIONS DE LA PHOTOTHÉRAPIE INTENSIVE

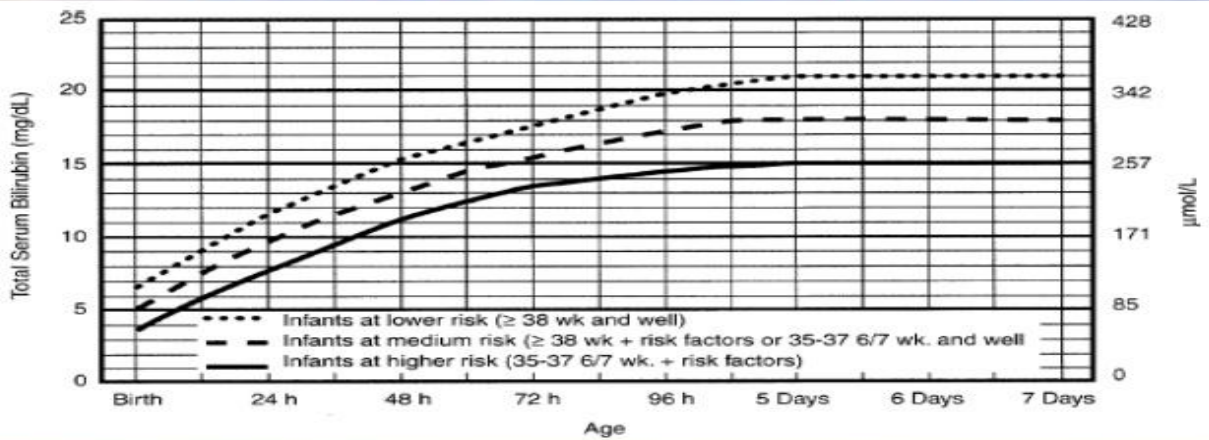
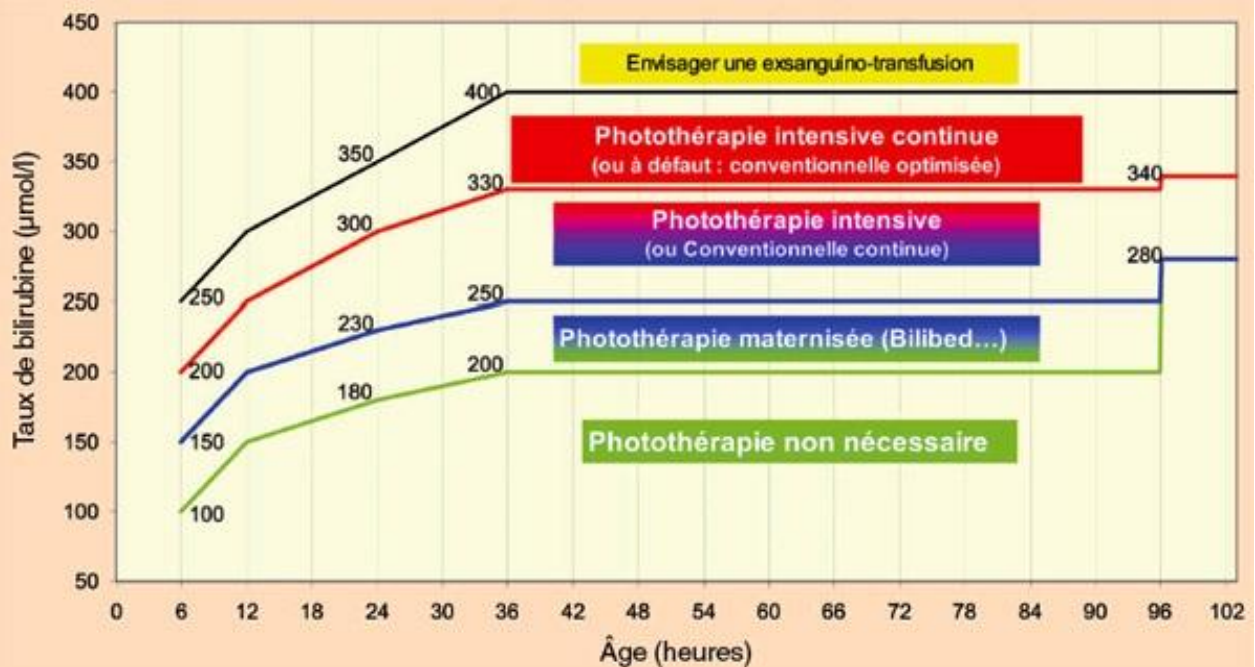


Figure 1 : Courbe de référence de la bilirubinémie pour les indications de la photothérapie intensive
Références : American Academy of Pediatrics – *Pediatrics* 2005;114:297-316 [1]

PHOTOTHÉRAPIE INTENSIVE



Facteurs aggravants (voir page 4): incompatibilités sanguines foeto-maternelles, déficit en G6PD, troubles de vigilance, hypoxie, instabilité thermique, infection, acidose, signes neurologiques



*** Les effets secondaires sont rares et bénins:**

- Troubles digestifs à type de **ballonnement abdominal, diarrhée**, avec parfois **intolérance secondaire au lactose**.
- **Augmentation de la température cutanée**, d'où la règle de surveiller la température et **d'augmenter la ration hydrique de 20cc/kg** (10 p 100 de la ration).
- Le syndrome du «**bébé de bronzé**»

*** Les contre-indications de la photothérapie :**

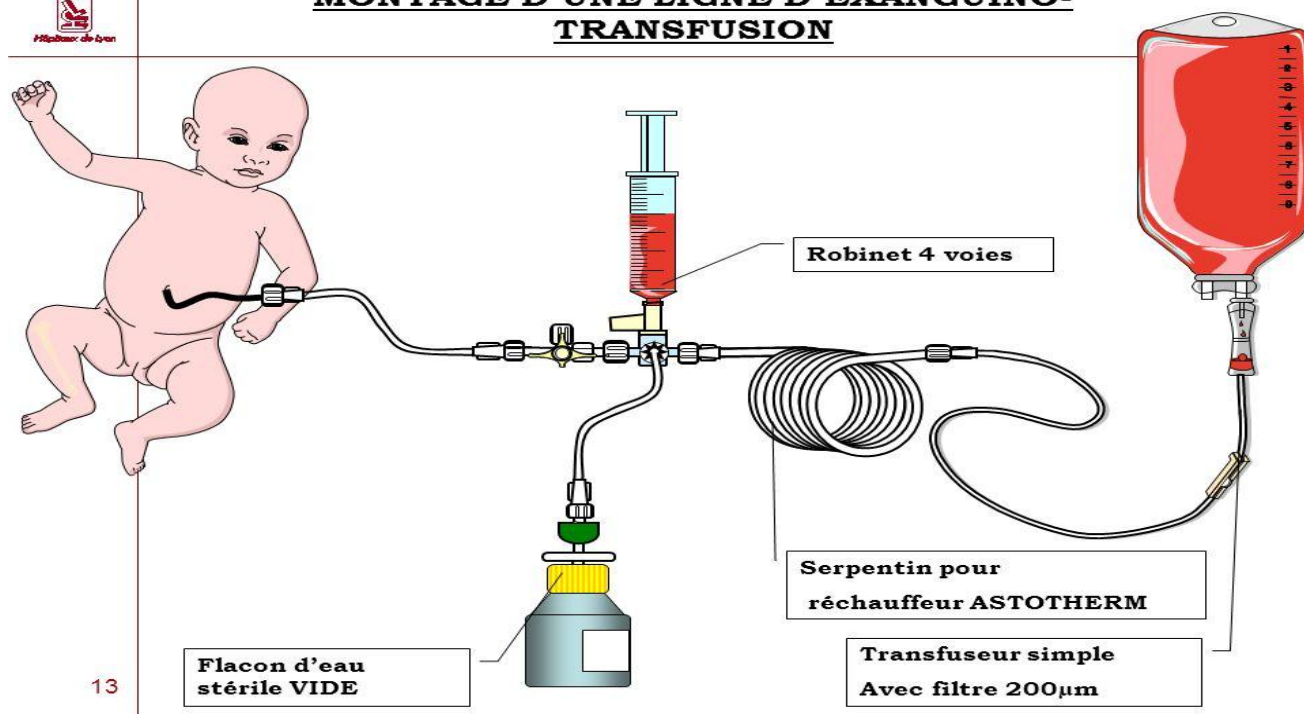
- **Maladie hépatique** : infection virale, bactérienne ou parasitaire.
- **Ictère cholestatique**
- Dans les cas où **les yeux de l'enfant ne peuvent pas être bandés**.



l'ictère



MONTAGE D'UNE LIGNE D'EXANGUINO-TRANSFUSION



c) L'exsanguino-transfusion :

- **Echanger lentement** le sang d'un enfant par un sang frais d'un donneur.
- **Epurer** le sang du malade d'un **accès de bilirubine indirecte**.
- **Eliminer les Ac d'origine Maternelle**
- **Corriger** les désordres associés (acidose, hypoglycémie)

- **Cathétériser la veine ombilicale** par la technique du **robinet à 2 voies** pour **soustraction** puis **réinjection** d'un volume d'échange de **5 à 15 cc** de sang, La quantité à exsanguiné **180cc/kg** (plus de 70% du sang circulant)
- **Le sang** doit être Frais (-de 3jours) et Réchauffé.
- La vitesse est de **3-5ml/kg**
Par fraction de 5cc chez le prématuré et de 10cc chez le NN a terme.
- **► Qualité du sang :**
- *Dans l'incompatibilité **Rhésus** : Groupe de l'enfant RH négatif.*
- *Dans l'incompatibilité **ABO** : groupe O rhésus de l'enfant*

- **Complications : rares**
- **Arrêt cardiaque** par injection calcique ou soustraction trop rapide de sang
- **Trouble du rythme cardiaque** surcharge volémique, embolie gazeuse.
- **Trouble métabolique** : hypocalcémie, acidose métabolique, hypoglycémie, hyperkaliémie et hypothermie.
- **Infection**
- **La mortalité est inférieure à 1%**

NB : le taux de bilirubine doit toujours être surveillé avant et après l'exsanguino-transfusion

d. Les Autres traitements

La **Correction de l'anémie** est nécessaire **avant toute EST**,
si le taux d'hémoglobine est bas.

Les perfusions d'Albumine:

peuvent avoir un intérêt chez le nouveau-né **Prématuré** essentiellement.
: 1,5 mg/kg à 20 % diluée de ½ dans du SGI en 2 à 3 heures sans interrompre la PT.

e. La surveillance du traitement

- La surveillance sera **Clinique** et **Biologique** selon le type de traitement.
- **A long terme**, la surveillance portera essentiellement sur **l'Examen Neurologique**, le **Développement Somatique** le **Développement Psychomoteur** et **Sensoriel** (audition).

VI. PREVENTION :

Dans L'incompatibilité foeto-maternelle (IFM) :

Injecter systématiquement à toute accouchée Rhésus D négatif une dose **d'immunoglobulines anti D** dans les **3** jours qui suivent chaque accouchement d'un enfant **Rhésus (D) positif**.

- L'injection d'immunoglobulines anti D s'impose aussi :
Amniocentèse, Mort in Utero, GEU.
Interruption volontaire ou involontaire de grossesse.
- La dose standard est de **200 à 300 µg** d'Ac par voie **IM** Ou Lorsque la voie **IV** est utilisée, la dose peut **être réduite à 85 µg**.
*Toutefois, si ce délai est passé, la prophylaxie doit quand même être réalisée car elle peut **encore être efficace** (21 jours).*

VII.CONCLUSION :

- *L'ictère néonatal reste une maladie fréquente chez le nouveau-né.*
- *Les progrès apportés par les méthodes modernes de thérapeutique et de surveillance ont considérablement réduit les risques d'ictère nucléaire.*
- *Enfin, le pronostic lointain, psychomoteur et sensoriel est fonction de la qualité de la réanimation et de la lutte contre l'anémie et l'hyperbilirubinémie.*

MERCI A VOUS

ghomari77@yahoo.fr

