

Ictère du Nouveau-Né

*Prévention des hyperbilirubinémies sévères
après sortie de maternité*

GEN Midi Pyrénées Juin 2012

Dr Anne Cortey, pédiatre

Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

Unité Clinique- Hôpital Trousseau- GHU Est Parisien

anne.cortey@trs.aphp.fr

Ictère du nouveau-né

- **Symptôme d'un désordre métabolique néonatal: Hyperbilirubinémie.**
 - Le métabolisme de la bilirubine fait partie de l'adaptation métabolique à la vie extra-utérine
- Ictère concerne **60 à 80% des nouveau-nés**
- Dans **99% des cas** l'ictère est à bilirubine libre ou **bilirubine non conjuguée**
 - Le risque de l'hyperbilirubinémie libre est neurologique
 - Seulement 2% atteindront des taux de bilirubine à risque ($>340\mu\text{moles/l}$)

Ictère du nouveau-né : un symptôme qui évolue

- Adaptation post-natale du métabolisme de la bilirubine:
 - Physiologique
 - évolutive sur les 10 à 15 premiers jours de vie

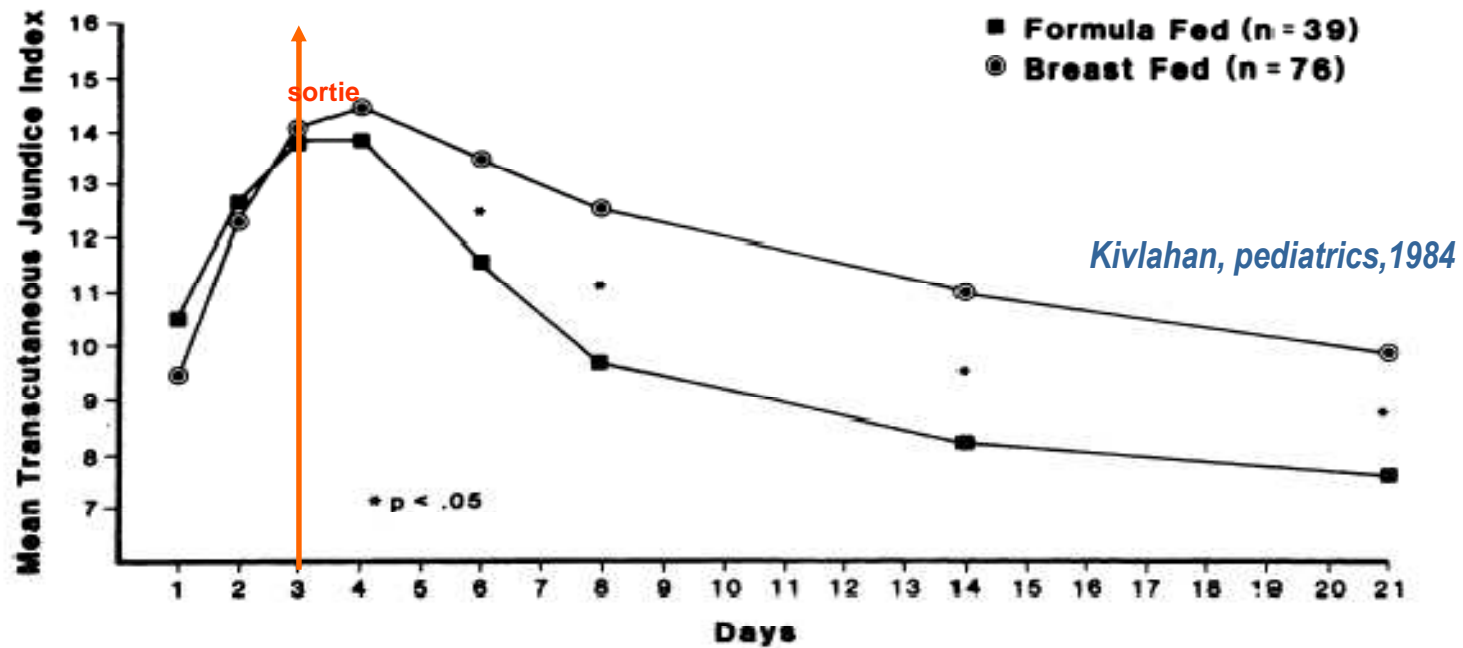
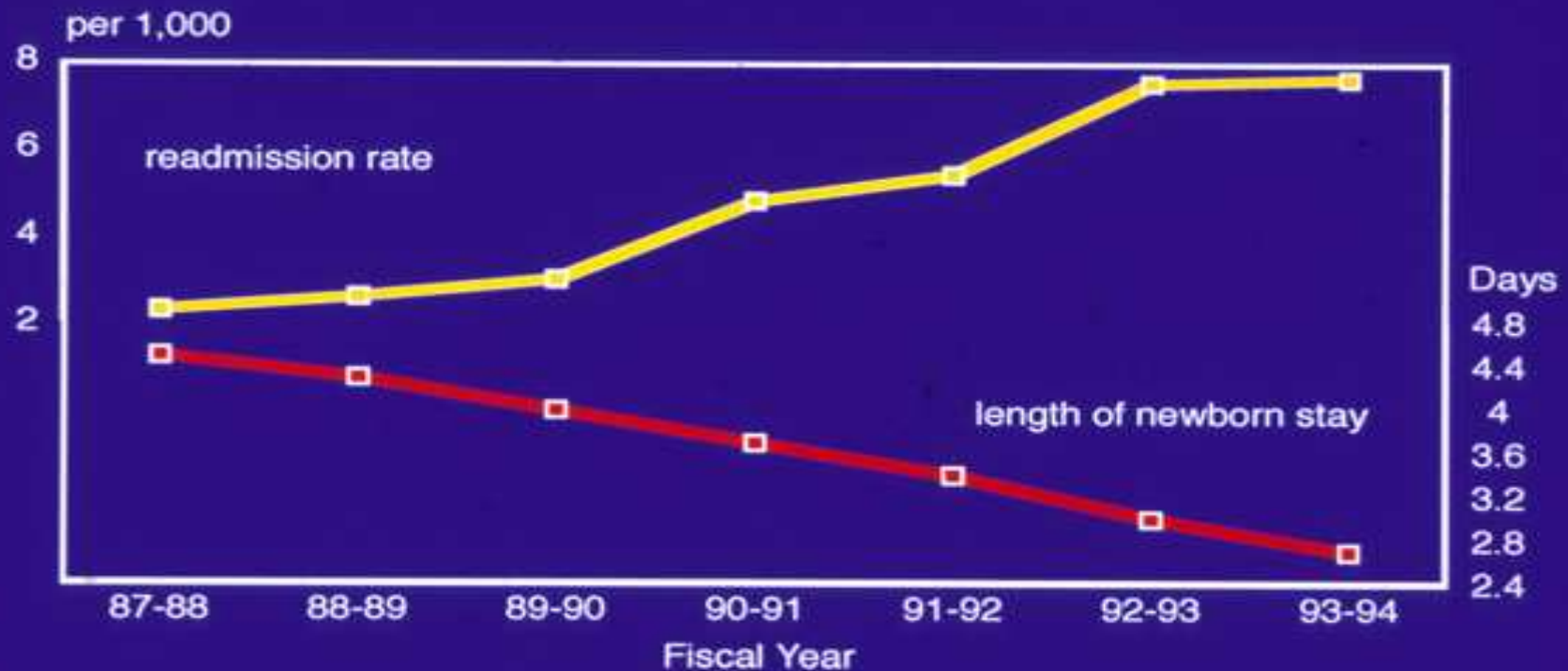


Fig 2. Natural history of jaundice in white breast-fed and formula-fed infants.



Durée de séjour en maternité et taux d'hospitalisation pour ictère dans les 7 premiers jours de vie . D'après Lee; J Pediatrics , 1995

land back in the hospital, both make clear that the length of a child's hospital stay has little effect on her health. In other words, Congress may have shot the wrong target.

At a glance, the new studies appear to

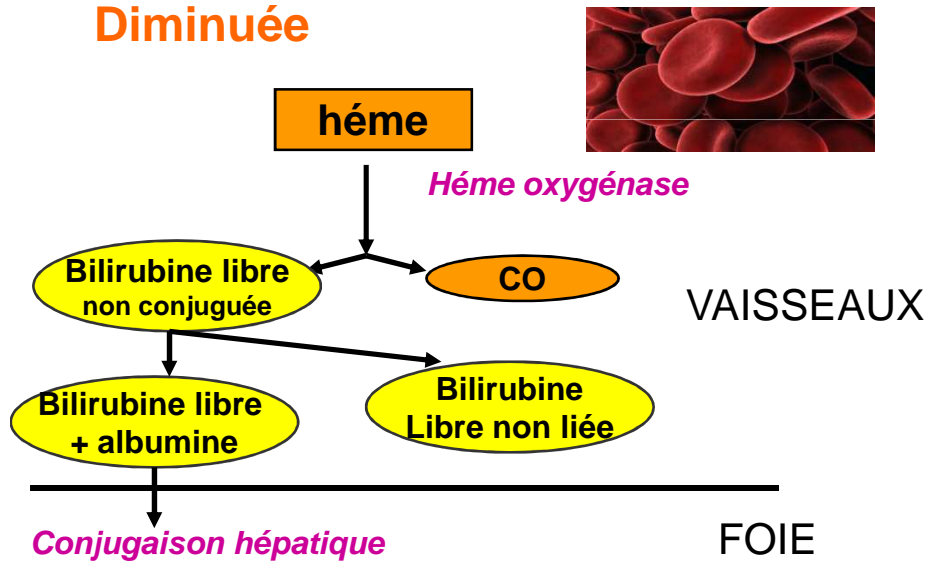


had to wait longer than that. A third of them had to wait more than two weeks. The Motherhood Act will mandate billions of dollars' worth of potentially useless hospital stays. Ironically, it says nothing about what happens when they're over. ■

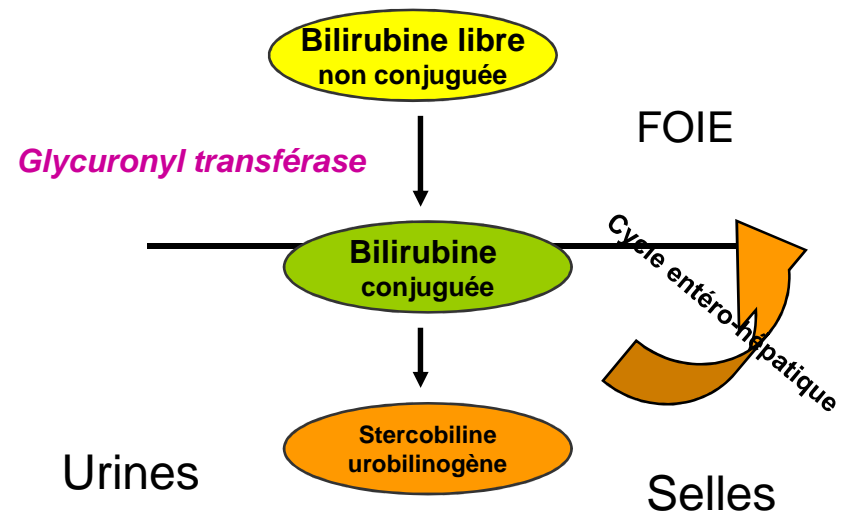
Ictère du nouveau-né: pourquoi?

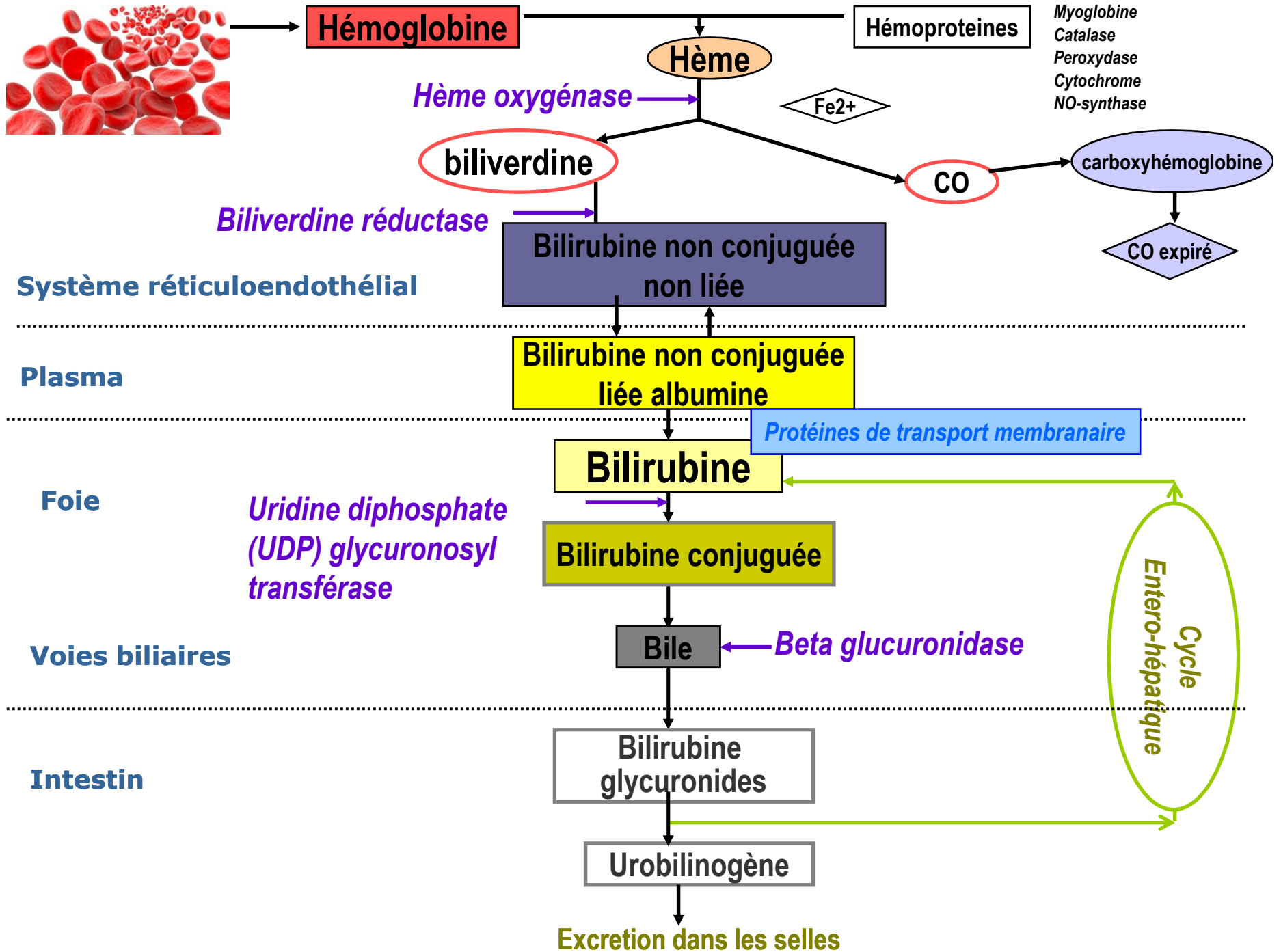
- Déséquilibre physiologique entre production et élimination de la bilirubine

- Durée de vie de globules rouges Diminuée



- Elimination de la bilirubine ralentie

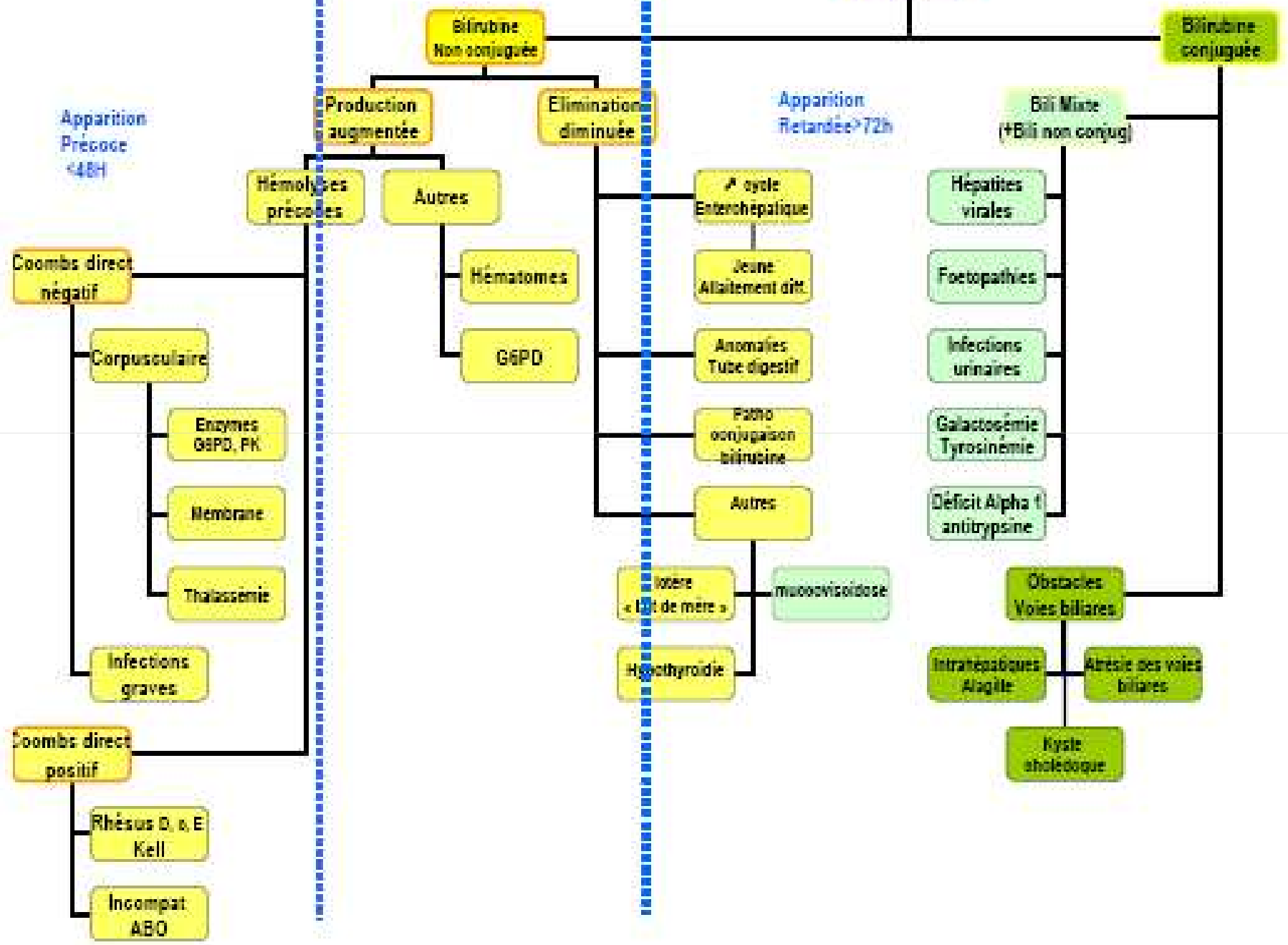




Des ictères du nouveau-né !!!!

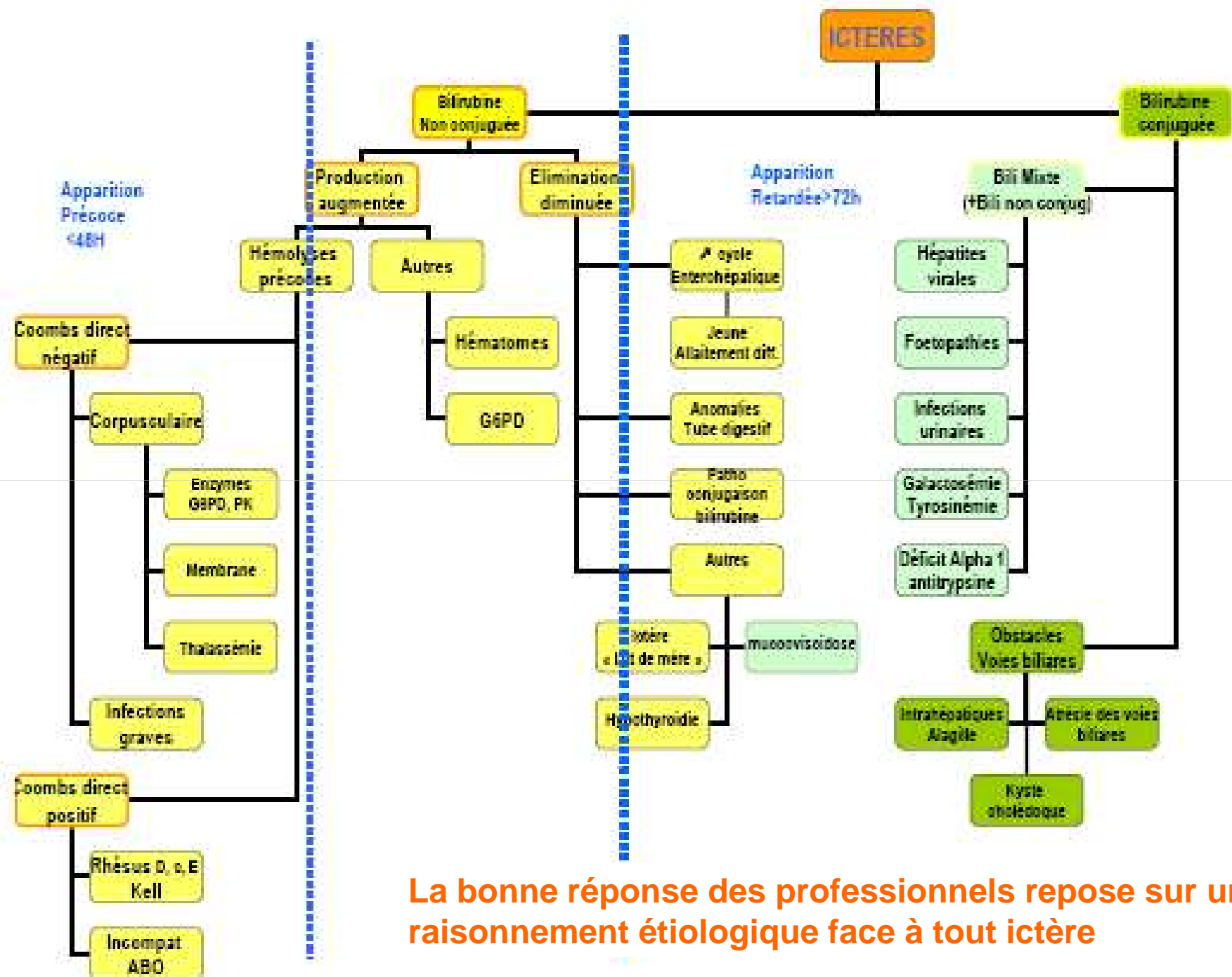
- **Ictère à bilirubine**
 - **non conjuguée (libre):**
 - 99% des ictères du nouveau-né
 - ⇒ risque neurologique
 - **conjuguée (directe)**
 - ⇒ urgence prise en charge spécialisée

ICTERES



Des ictères du nouveau-né !!!!

- **Ictères à bili non conjugué à début....**
 - **précoce (avant 48h) :**
 - production augmentée
 - Ictères hémolytiques majoritairement
 - **ou retardé (>72h) :**
 - élimination diminuée
 - Sauf déficit en G6PD et anomalies de la conjugaison



La bonne réponse des professionnels repose sur un raisonnement étiologique face à tout ictère

Ictère et lait maternel

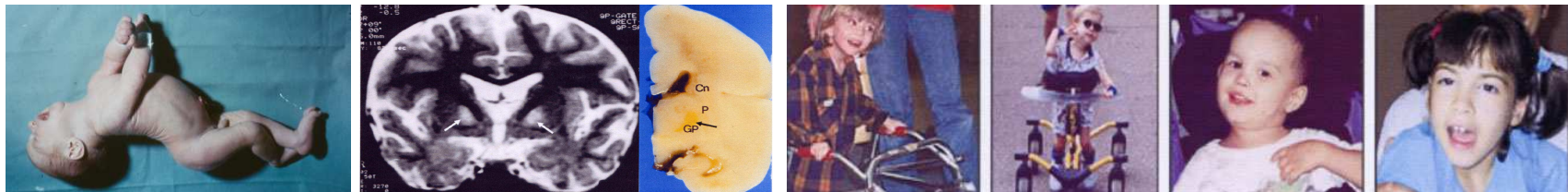
- **Début J2 à J4**
 - avec un maximum vers J6-J7 et un bébé qui a une « mauvaise courbe pondérale »
 - ⇒ allaitement en souffrance... ictère de jeune
 - ⇒ Activation du cycle entero-hépatique
- **Début après J4**
 - Bébé grossit bien et la bili excède rarement 350 μ mol/l
 - ⇒ ictère au lait de mère
 - ⇒ c'est un diagnostic d'élimination

Hyperbilirubinémie et toxicité

**Encéphalopathies
hyperbilirubinémiques
aigues et chroniques (ictère nucléaire)**

Ictère du nouveau-né: quelle problématique?

- Toxicité potentielle de la bilirubine non conjuguée
⇒ **tout ictère néonatal doit être considéré avec attention**
- L'ictère nucléaire est rare mais « **conséquence dramatique d'un ictère mal géré** »
 - Première cause d'encéphalopathie évitable
 - **Enjeu de la prise en charge des ictères** à bilirubine non conjuguée ou libre: **Prévenir la toxicité de la bilirubine**



Encéphalopathie hyperbilirubinémique

○ Phase aiguë:

- Continuum d'expression
- Réversibilité potentielle

(d'après Volpe, 2001-Buthani, 2006)

○ Forme chronique: Ictère nucléaire

- **Rare:** 1/96 000 naissances (Danemark) à 1/200 000 (UK)
- **Un désastre:** association variable d'atteintes sensorielles et motrices

<i>Signes cliniques</i>	<i>Non spécifiques: début</i>	<i>Progression: toxicité modérée</i>	<i>Stade avancé: Toxicité franche</i>
Conscience	endormi	Léthargie ou irritabilité	Semi-coma ou convulsion
Tonus	Un peu diminué	Hypo/hypertonie Retrocoli	Opisthotonos Tonus diminué
Cri	aigu	perçant	inconsolable

Ictère nucléaire: Corrélation clinique/anatomopathologique

o Clinique: association variable

● Anomalies motrices:

dystonie, athétose, parfois spasticité

● Atteinte auditive:

- Dépistée par PEA du TC

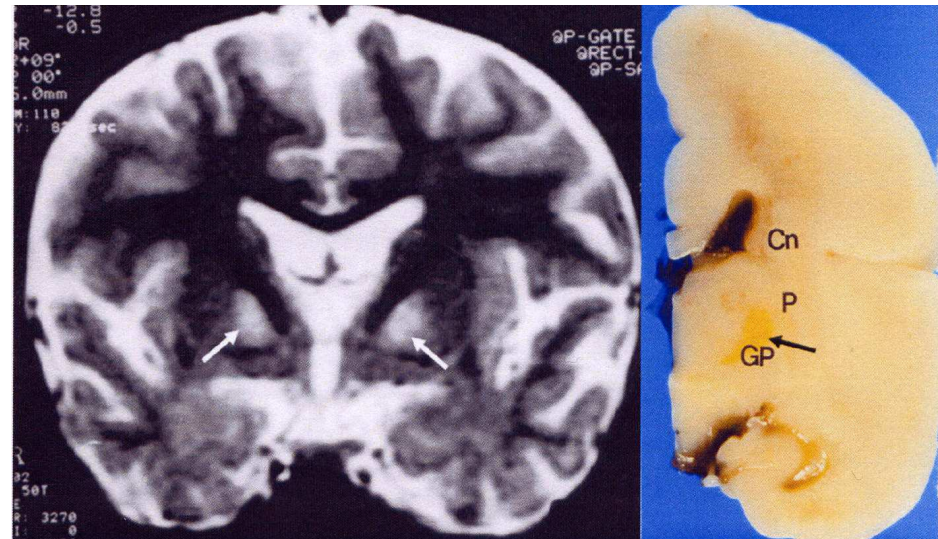
● Atteinte oculo-motrice

● Autres:

- Émail
- Retard psychomoteur

Anatomopathologie: lésions bien spécifiques

- Ganglions de la base:
- Cervelet
- Tronc cérébral avec noyaux auditif > visuels



Toxicité cérébrale de la bili (BIND): qui?

- **Hyperbili > 340 μmoles/l chez le Nné sain de plus de 35 SA et de plus de 72h**
 - 3/4 des IN surviennent pour un taux > 515 μmoles/l
- **Durée d'exposition**
- **Age post-natal**
- **capacités de défense ↓**
 - Prématurité, acidose,
 - infection...
- **Bilirubine libre non liée à l'albumine:** BNL marqueur de risque?
- **Origine de l'hyperbilirubinémie:**
 - 36% d'incompatibilités et déficit en G6PD et 64% multifactoriel avec au moins allaitement insuffisant et prématurité limite

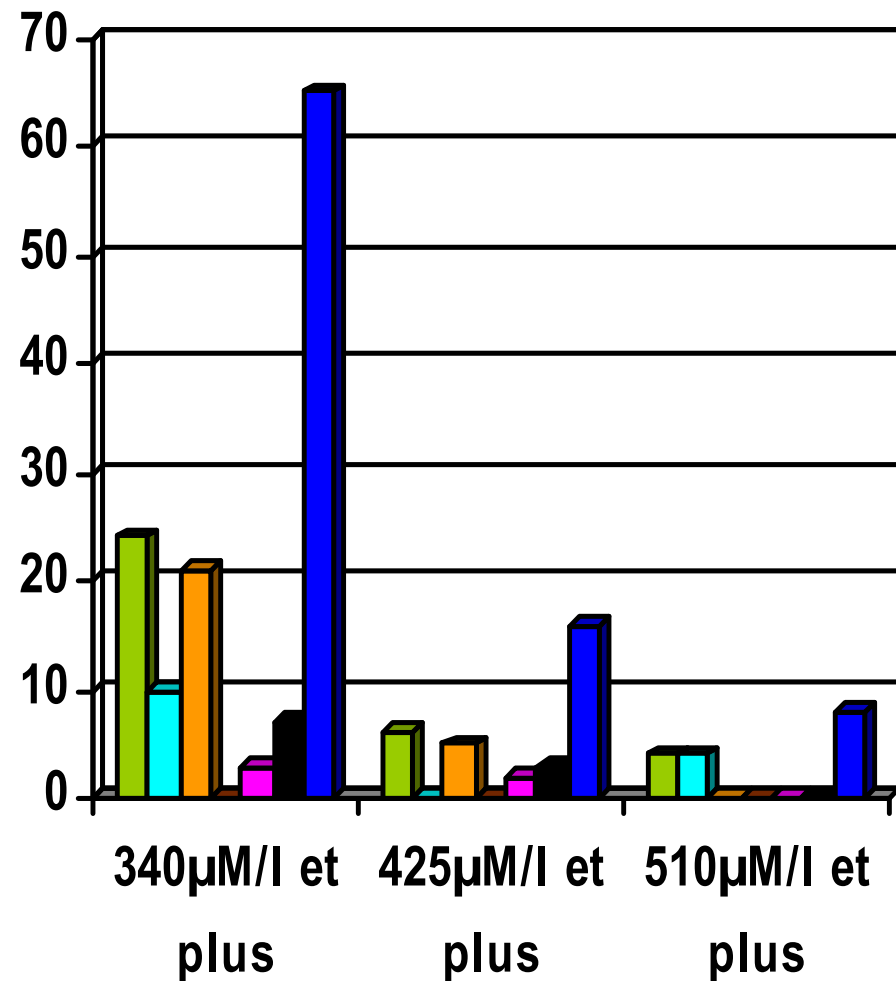
Hyperbilirubinémies $\geq 340\mu\text{moles/l}$; ≤ 7 ; (rhésus exclus) **CNRHP 2010**

o Dans le total des Hbili $> 340\mu\text{moles/l}$

- Incompat ABO
- Associations
hématomes+
prématurité+allt
maternel difficile
- Déficit en G6PD

o Hbili $> 500\mu\text{moles/l}$

- Déficit en G6PD
- Incompat ABO



Les enfants avec associations de facteurs de risque devaient-ils sortir?

Hyperbilirubinémies sévères en Ile de France Eté 2010.....Que se passe-t-il?

- **Neuf indications d'exsanguino-transfusions en 20 jours**
 - Une seule pour maladie rhésus
 - 5 pour incompatibilités ABO; 1 déficit en G6PD; un syndrome polymalformatif et un prématuré de moins de 34 SA « malade »;
- **Hyperbilirubinémies sévères survenues avant 72h et pendant le séjour en maternité** pour 5 enfants sur huit
- **7 exsanguino-transfusions réalisées**
- **5 enfants avec des signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aigue**

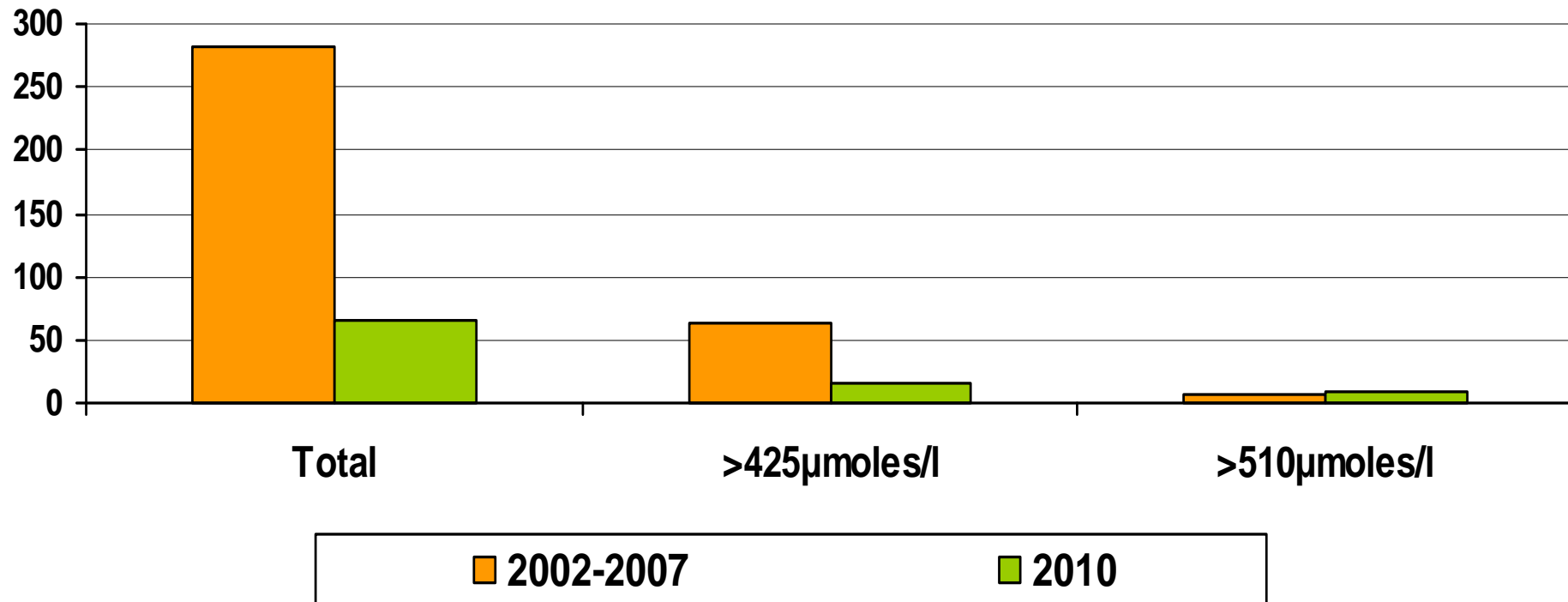
Hyperbilirubinémies sévères

Ile de France – Eté 2010

- **Deux origines identifiées**
 - **Retard de diagnostic de l'ictère: 6**
 - Pas de dépistage organisé de l'ictère ou défaillant: 4
 - Mauvaise interprétation du dépistage : 1
 - Pas de suivi de l'ictère organisé: 1
 - **Photothérapie non adaptée: 2**
- **Donc une prévention de ces accidents hyperbilirubinémiques était possible**
- **Exsanguino-transfusions réalisées en moyenne 12h après le diagnostic local:**
- **Prise en charge urgente différée!!**
 - Attente du dosage de la BNL
 - Longueur du transfert
 - Pas de possibilité d'obtenir de produits sanguins adéquats
 - Voie d'abord

Hyperbilirubinémies $\geq 340\mu\text{moles/l}$; $\leq \text{J7}$

CNRHP IdF : comparaison séries (rhésus exclus)



- Hyperbilirubinémies sévères $>340\mu\text{moles/l}$ (« événement sentinelle »)
- **Augmentation franche du nombre des hyperbilirubinémies majeures** entre les deux séries (mêmes modalités de recueil de données)

5 ictères nucléaires identifiés en un an en Ile de France sur 2010-2011

Hyperbilirubinémie sévère / Ictère nucléaire

○ **Registre Américain: 2003** ○ **Registre Canadien: 2004**

● **fréquence**

- >425µmoles/l rhésus exclus: 1/1878;
- >500µmoles/l: 1/14651

● **Trois causes d'ictère:**

- **incompatibilités erythrocytaires (ABO),**
- **G6PD,**
- **associations de facteurs** (prématurité modérée, hématomes compliquant un allaitement insuffisant)

● **Fréquence**

- >425µmoles/l ou ESTen excluant les rhésus et <36SA: 1/2480

● **Trois grandes catégories:**

- **36% d'incompatibilités et déficit en G6PD**
- **64% multifactoriel avec allaitement insuffisant**

Analyse retrospective des ictères nucléaires: registre USA; D 'après V. Bhutani et L. Johnson, 2011

<i>Niveau de défaillance</i>	<i>Causes racines des ictères nucléaires</i>
Etablissements de santé	Sortie précoce mater avant jugement possible évolution ictère
	Pas de continuité de prise en charge dyade mère-enfant dans premiers 10j
Personnel soignant	Méconnaissance de l'ictère et des risques de l'hyperbilirubinémie
	Pas d'évaluation systématisée de l'ictère pendant le séjour en maternité
	Difficultés d'accès au soin après sortie avec réseau de suivi pauvre
Famille et société	Progression de l'allaitement maternel sans structure organisée de soutien: conseiller en lactation
	Information parentale défaillante

Ictère du nouveau-né et hyperbilirubinémie sévère

Ce que l'on sait....

**De ce qu'il faut faire pour prévenir
les hyperbilirubinémies sévères**

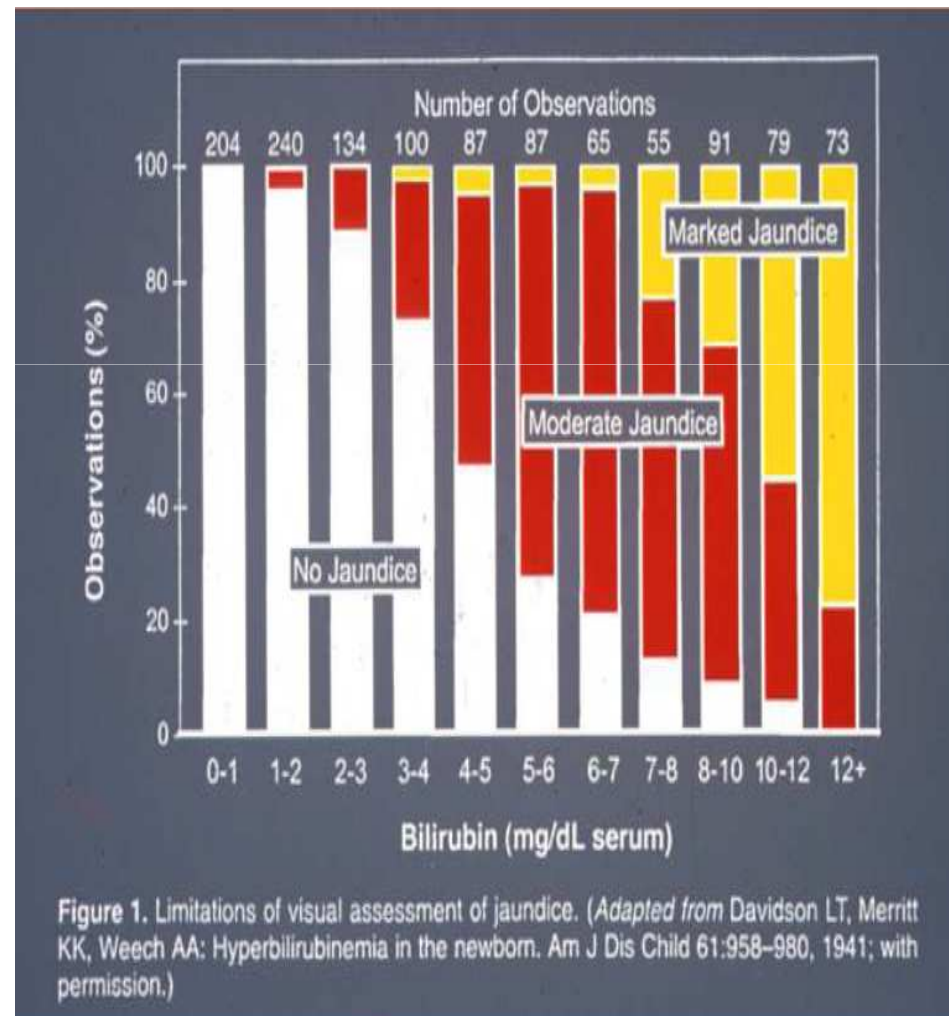
Dépistage Organisé

Dépistage de l'ictère

- **But du dépistage:** identifier les **nouveau-nés à risque d'hyperbilirubinémie sévère**
 - précoce
 - Après la sortie de maternité
- **Comment s'organiser pour un dépistage efficace?**
 - Quantifier l'ictère **tous les jours** chez **tous les nouveau-nés** ≠ dépistage visuel
 - Rechercher **facteurs de risque** dans « l'histoire » de chaque nouveau-né
 - **Synthèse** de l'ictère **avant la sortie pour adapter le suivi**

Dépistage de l'ictère

- Le dépistage visuel est source d'erreur
- Le dépistage instrumental est le seul moyen de dépistage précoce chez un Nné à peau foncée
- Le dépistage instrumental réduit le nombre de prélèvement



Dépistage de l'ictère



- **Le bilirubinomètre est un outil de dépistage** et non un substitut de prélèvement sanguin. **Le dépistage instrumental de l'ictère réduit le nombre de prélèvements sanguins.**
- Si **discordance** entre dépistage visuel et transcutané ou **doute avec correction \pm** \Rightarrow **dosage de Bili plasmatique**
- **Dépistage quotidien** permet d'intégrer à l'évaluation le **caractère évolutif de la bilirubinémie**

Facteurs individuels de risque d'hyperbilirubinémie sévère

American Academy of Pediatrics 2004

mais aussi en 2007 et 2008 Reco Europe et Israel et 2010-2011 Reco Norvège et UK

- Ictère avant 24h de vie
- Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire ou autres maladies hémolytiques
- Age gestationnel 35-38 SA
- ATCD ictère dans la fratrie
- Céphalhématome et hématomes
- Allaitement maternel exclusif
- Asie; Antilles; Afrique
- Garçon

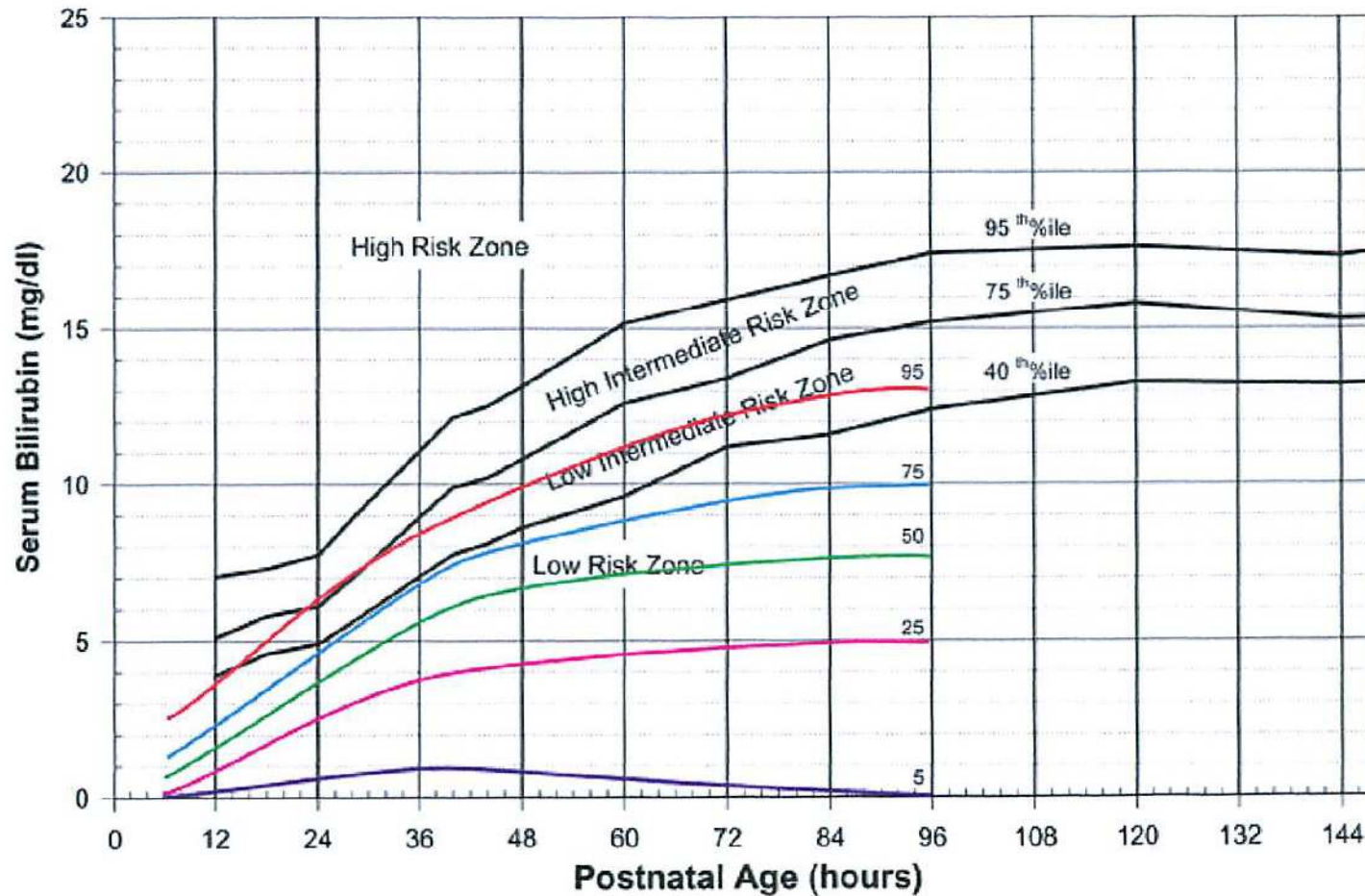
**A associer à l'évaluation quotidienne par Btc pour
un meilleur ciblage des enfants à risque**

Evolution post-natale des valeurs de BTc

nomogrammes et classification en percentiles

Bilicheck® et JM-103®

Bhutani (40-95%) and Maisels (5-95%) nomograms



Une fiche ictère individuelle

Démographie

- . Groupes sanguins M/E
- . RAI Mère
- . Coombs direct E.

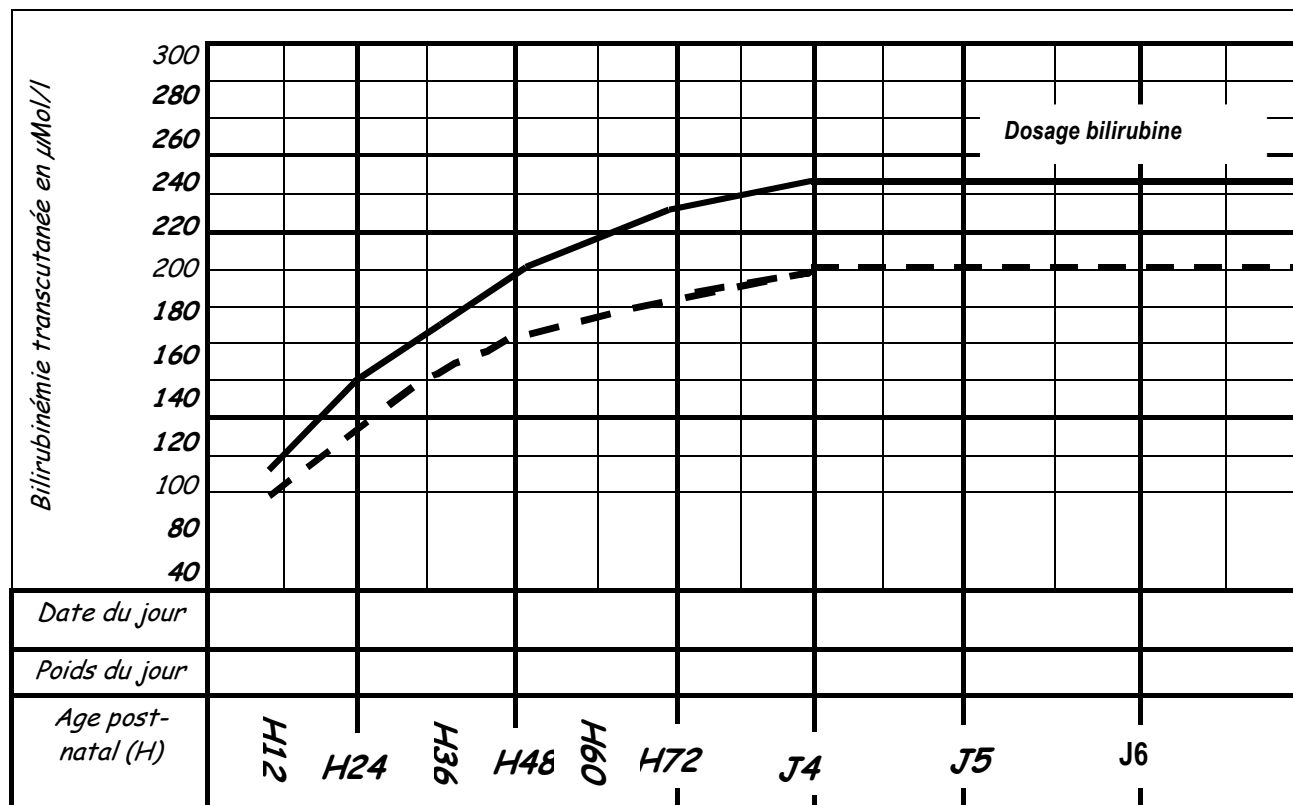
Facteurs de risque

Courbe des Btc

Courbe individuelle de dépistage de l'hyperbilirubinémie (voir arbre décisionnel)

--- 75^{ème} percentile BTc (>35SA), normogramme Maisels,2006

— 95^{ème} percentile BTc (>35SA), limite de dosage plasmatique de bilirubine normogramme Maisels,2006 :



Intérêt des mesures estrapolées et nomogramme

Démographie

Groupes sanguins et RAI et Coombs: mère/enfant

Facteurs de risque

Courbe des Btc: succession points/j

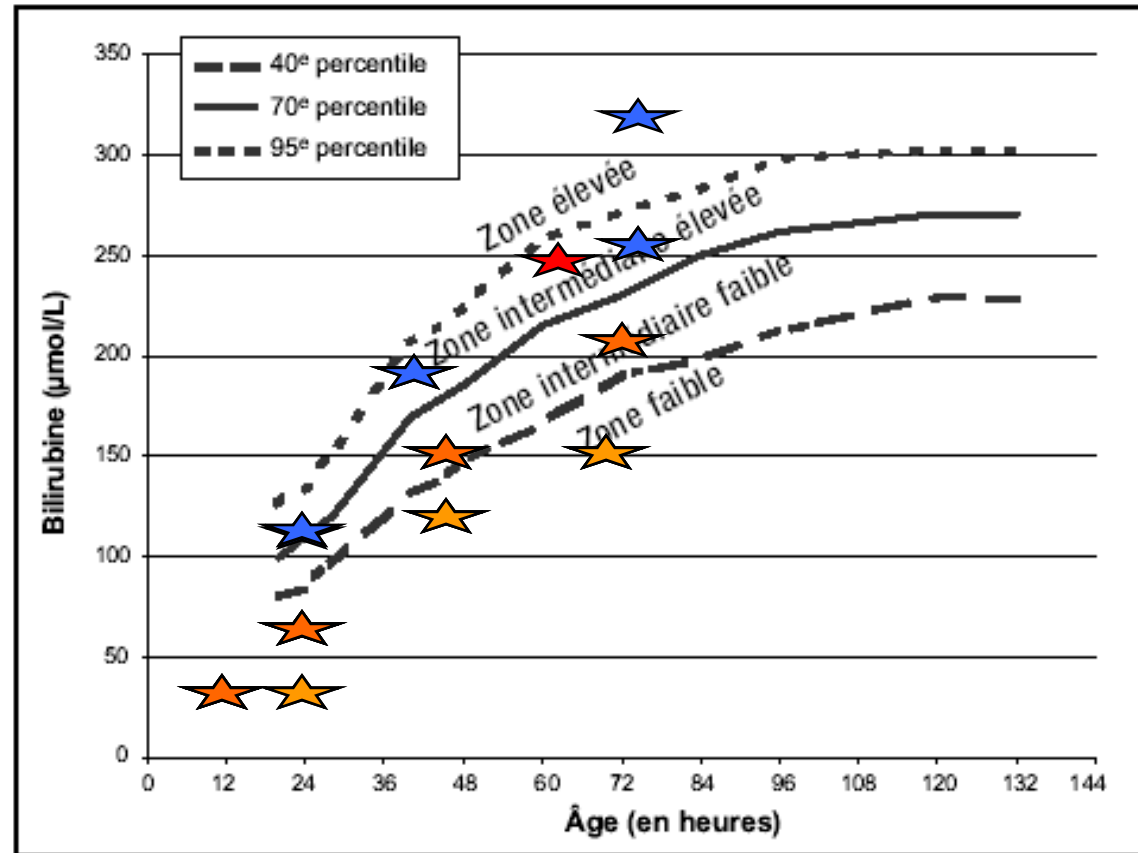


Figure 1) Nomogramme pour évaluer le dépistage de la concentration de bilirubine sérique totale (BST) chez les nourrissons à terme et peu prématurés d'après la concentration de BST obtenue à un âge postnatal connu, en heures. Transcrire la BST sur le graphique, puis se reporter au tableau 3 pour savoir quelle mesure prendre.

Traduit et adapté avec l'autorisation de Pediatrics 2004;114:297-316. (©) 2004 par l'American Academy of Pediatrics. Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus) Paediatr Child Health 2007;12:411-8

**Dosage de bilirubine avant la sortie et
risque d'hyperbilirubinémie sévère: intérêt des
nomogrammes dans la prédiction**

TSB before discharge		TSB after
Percentile	N	> 95 th percentile
95 th	172 (6.1%)	39.5%
76 th – 95 th	356 (12.5%)	12.9%
40 th – 75 th	556 (19.6%)	2.15%
< 40 th	1756 (61.8%)*	0/1756
TOTAL	2840	126 (4.4%)

* Newborn TSB were obtained between 18 and 72 hours and 61.8% of all values obtained were below the 40th percentile. ; Bhutani, et al. *Pediatrics* 1999;103:6-14.

Facteurs individuels de risque d'hyperbilirubinémie sévère

American Academy of Pediatrics 2004

mais aussi en 2007 et 2008 Reco Europe et Israel et 2010-2011 Reco Norvège et UK

- Ictère avant 24h de vie
- Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire ou autres maladies hémolytiques
- Age gestationnel 35-38 SA
- ATCD ictère dans la fratrie
- Céphalhématome et hématomes
- Allaitement maternel exclusif
- Asie; Antilles; Afrique
- Garçon

A associer à l'évaluation quotidienne par Btc pour pondérer le risque extrapolé

Dosage de bilirubine avant la sortie et risque d'hyperbilirubinémie sévère: intérêt des nomogrammes avec facteurs de risque

TSB before discharge		TSB after
Percentile	N	> 95 th percentile
95 th	172 (6.1%)	39.5%
76 th – 95 th	356 (12.5%)	12.9%
40 th – 75 th	556 (19.6%)	2.15%
< 40 th	1756 (61.8%)*	0/1756
TOTAL	2840	126 (4.4%)

* Newborn TSB were obtained between 18 and 72 hours and 61.8% of all values obtained were below the 40th percentile. ; Bhutani, et al. *Pediatrics* 1999;103:6-14.

Predischage TSB percentile	Risk of TSB \geq 20 mg/dL (340 μ moles/l)	
	< 38 wks	\geq 40 wks
75 – 95 th	9.4 %	1.5%
> 95 th	38%	8.6%

Ictère du nouveau-né et hyperbilirubinémie sévère

Ce que l'on sait....

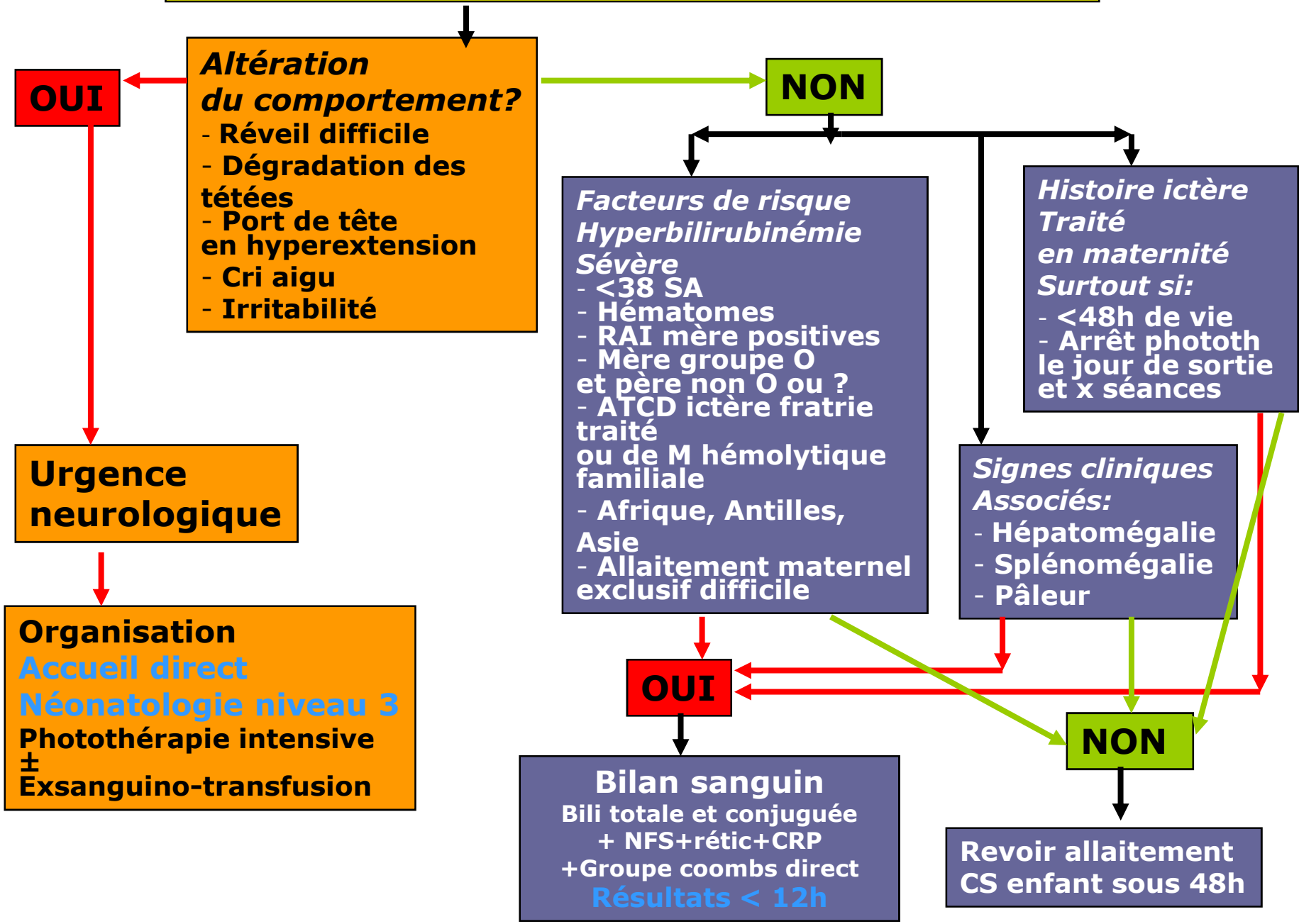
**De ce qu'il faut faire pour prévenir
les hyperbilirubinémies sévères**

Prise en charge et Traitement

Hyperbilirubinémie peut vouloir dire urgence

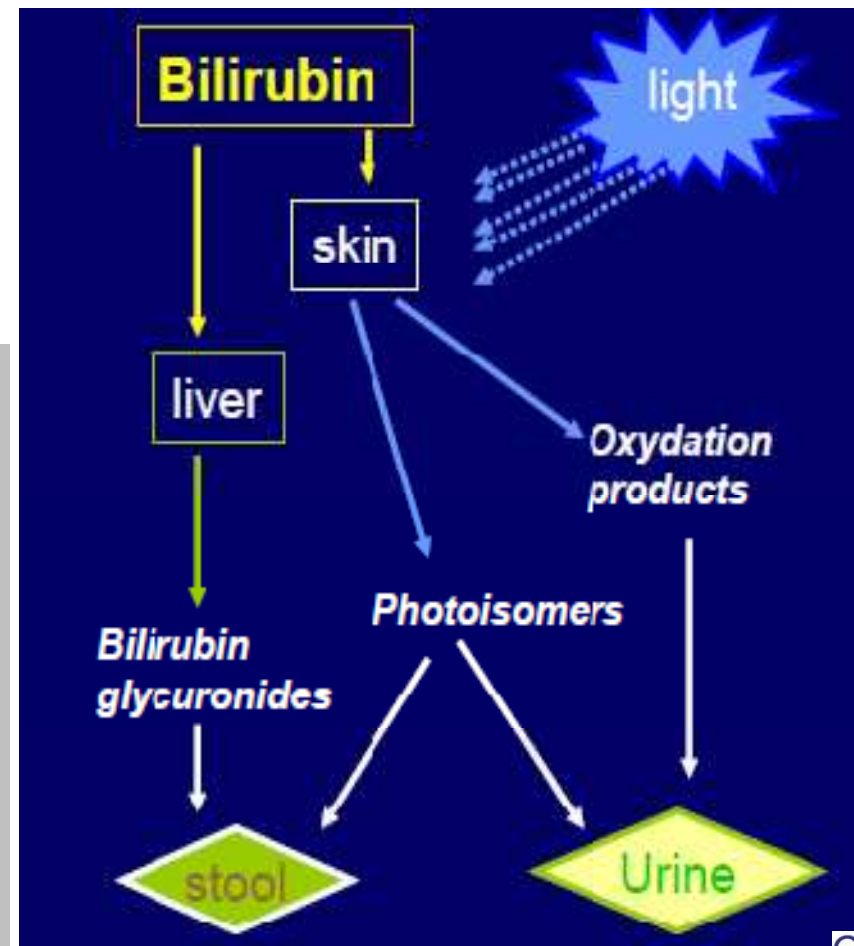
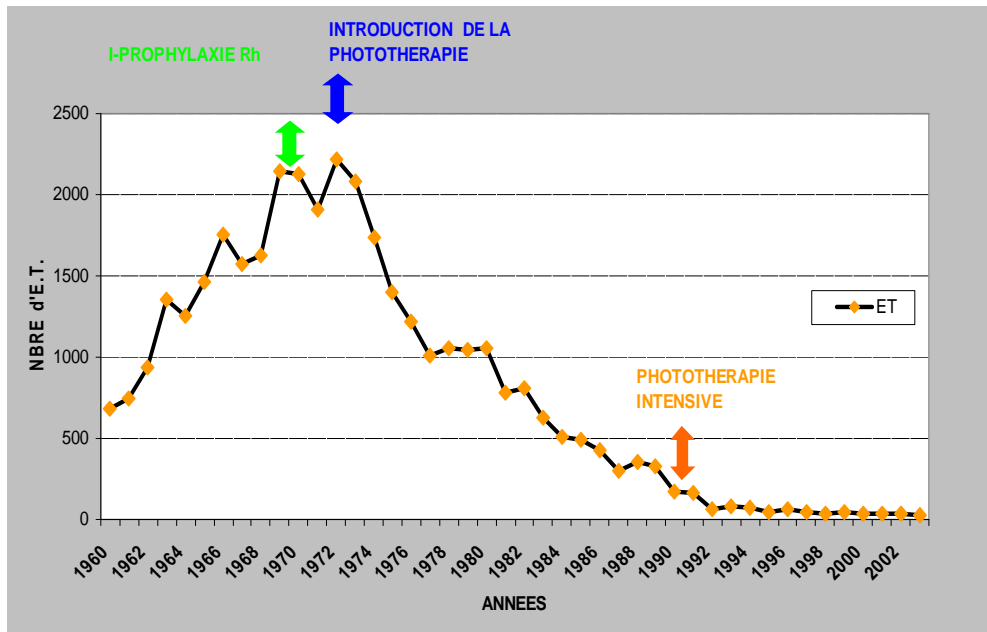
- **Hyperbilirubinémie avec signes neurologiques: exsanguinotransfusion immédiate:** il n'est jamais trop tard
- **Hyperbilirubinémie sévère bien tolérée: une urgence**
 - Evaluation **clinique et des facteurs de risque** de majoration de la toxicité
 - **Bilan sanguin:** groupe coombs direct, nfs réticulocytes
 - Mise sous **photothérapie intensive sans délai**

Ictère après sortie de Maternité



Traitement: la photothérapie

- Les photons générés par la source lumineuse sont absorbés par la bilirubine située dans la peau dans un **spectre étroit** (420- 490nm)
- Les **photodérivés** formés seront **éliminés directement** dans les selles et urines.



Photothérapie : une « drogue » à action transcutanée utilisant des photons

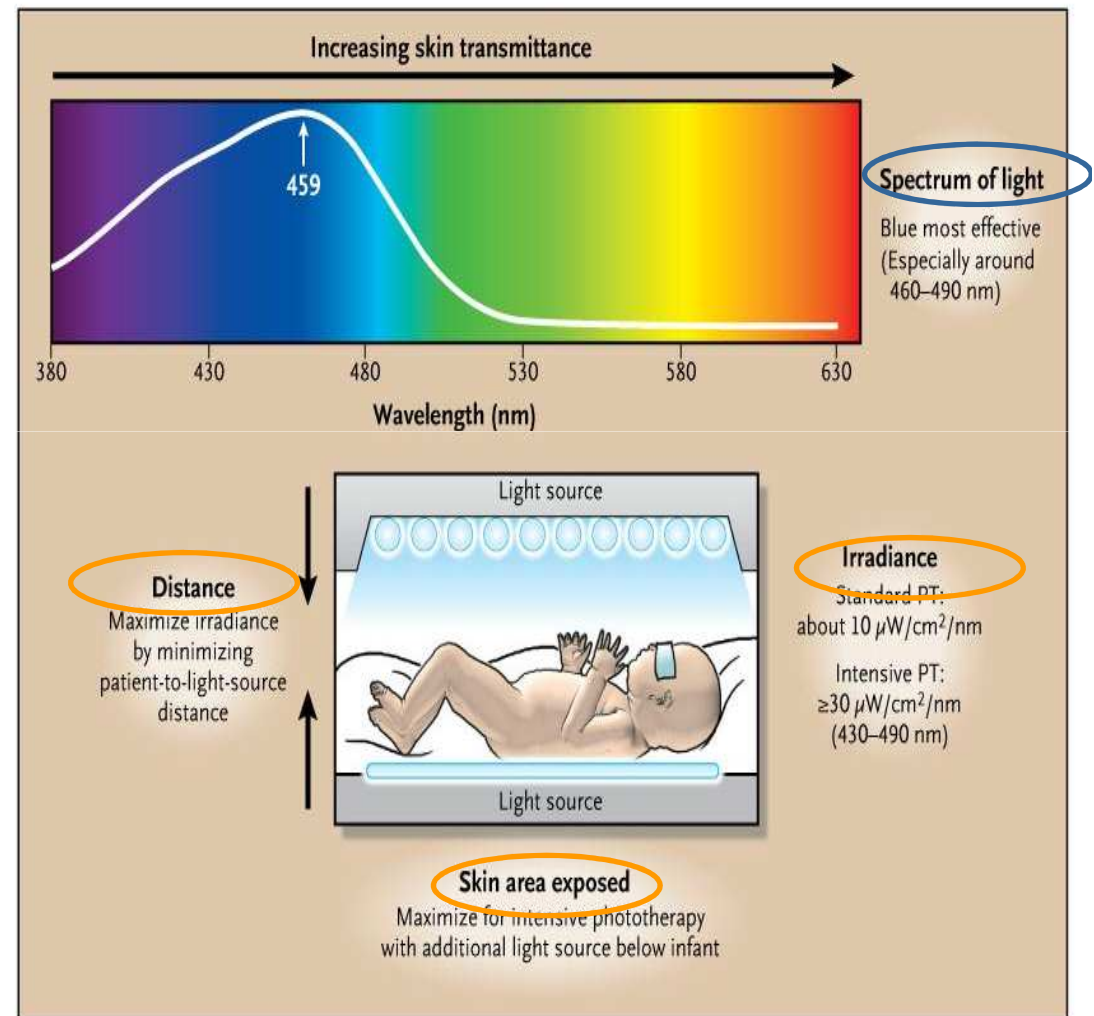
○ Efficacité

- **Spectre** 420-490 nm
- **Energie lumineuse dispensée à la peau: irradiance**

- Design
- Distance entre source et enfant

- **Surface cutanée exposée**

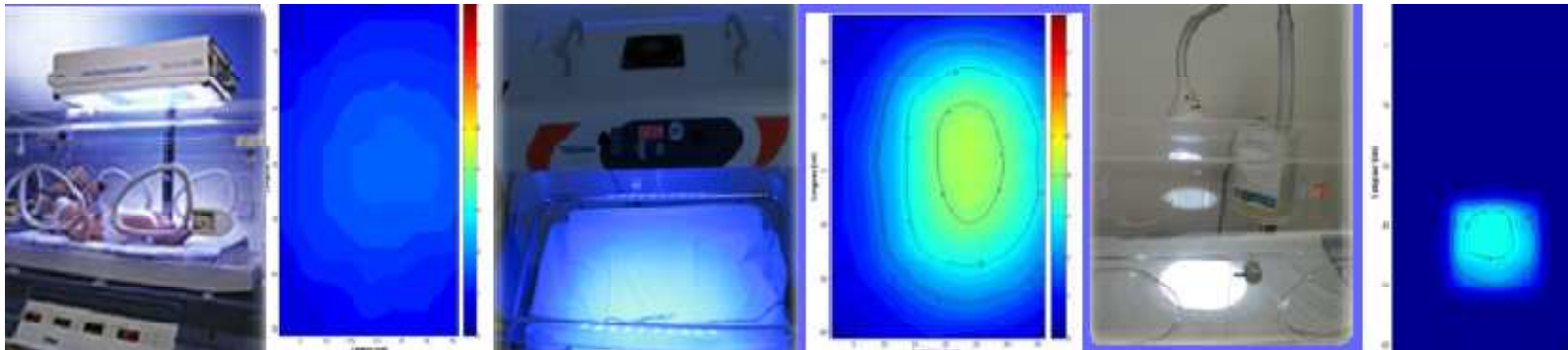
○ Prescription raisonnée



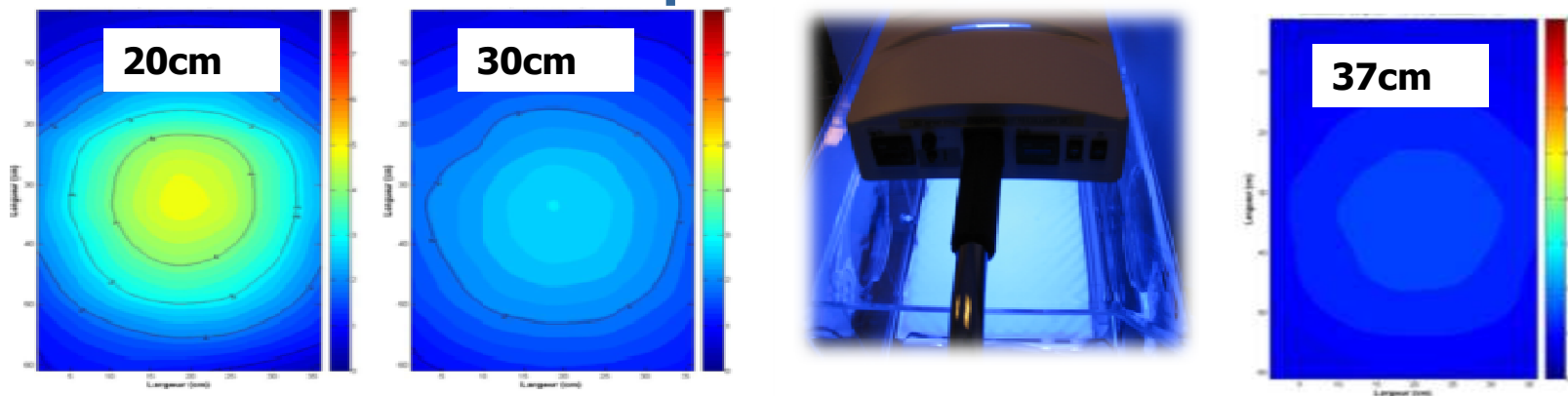
Effacité Photothérapie et Irradiance (énergie lumineuse dispensée à la peau)

o Design:

- Forme du dispositif
- Type de lampes: fluorescentes, halogènes, LED

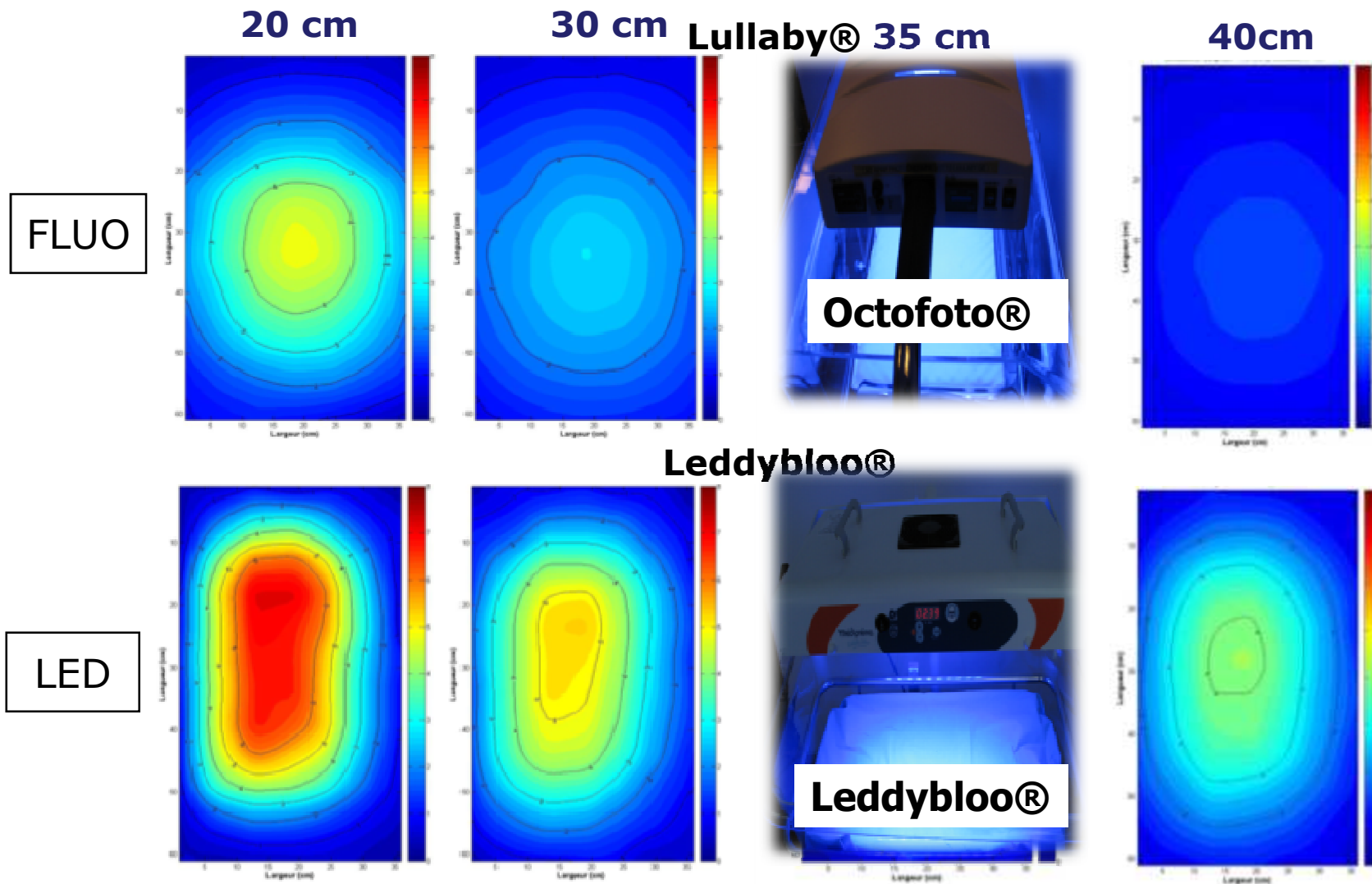


o Distance enfant/lampes



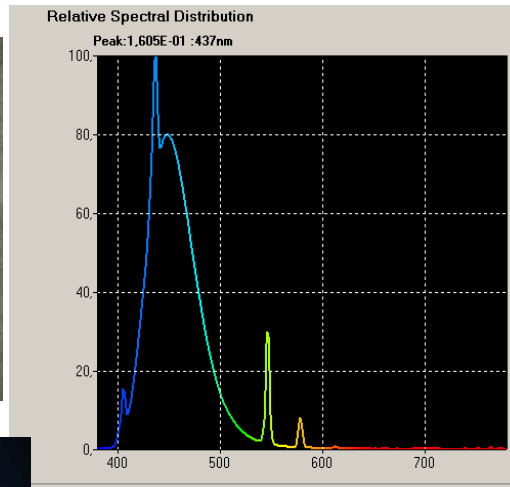
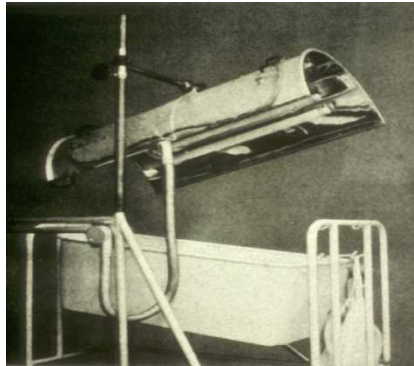
Lampes fluorescentes

Diodes électroluminescentes: LED

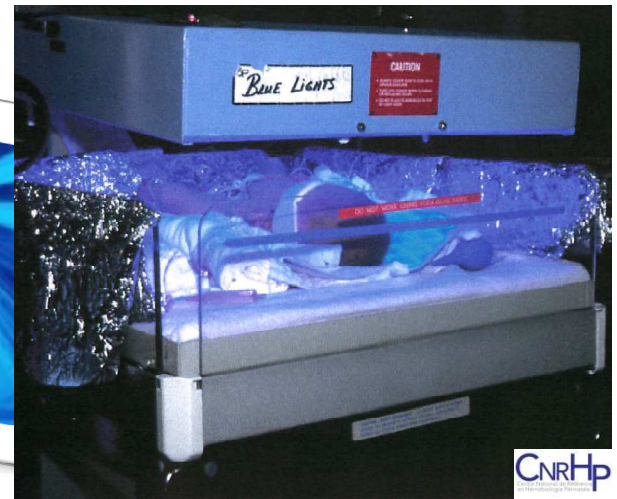
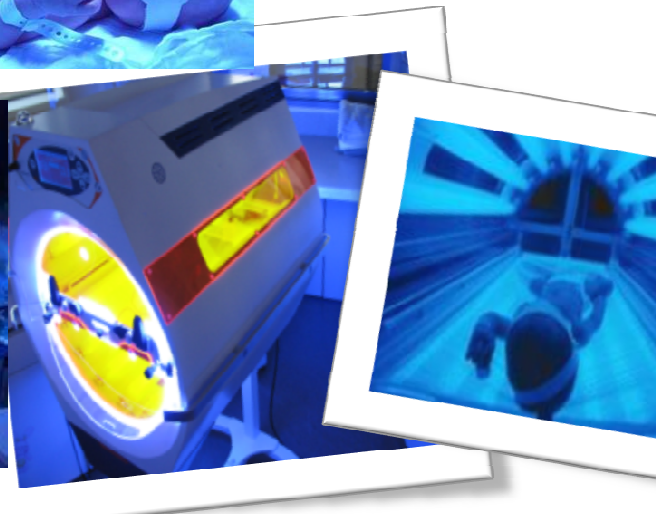
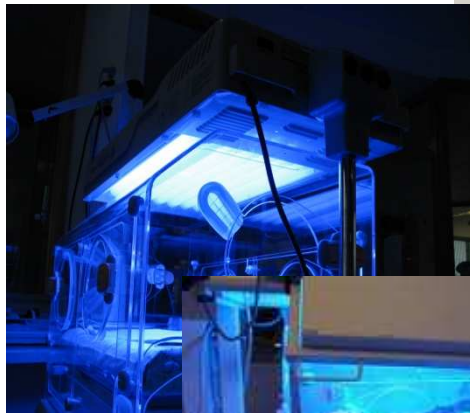


Type de source lumineuse / efficacité / effet secondaire: lampes fluorescentes

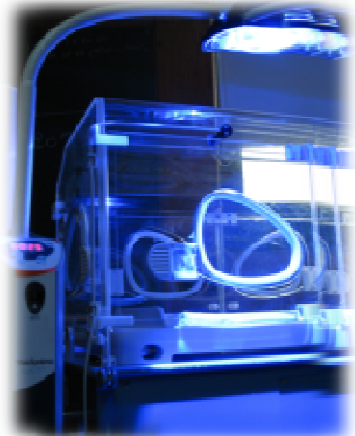
○



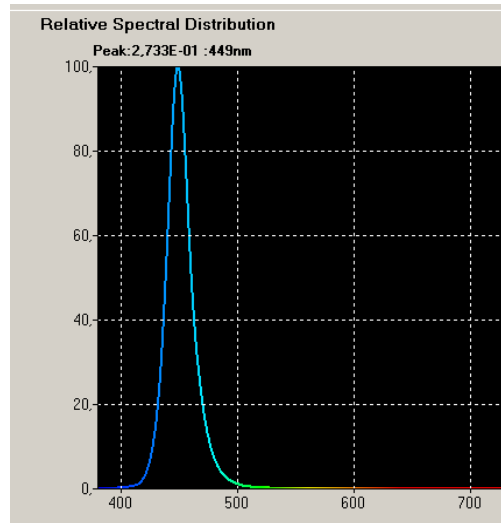
- Spectre:OK
- **Matériel encombrant**
- **Produit de la chaleur**
- **Risque atteinte rétinienne**
- **Irradiance optimale (3-5mW/cm²) obtenue avec des tubes nbx et à une distance de 15 to 20 cm**



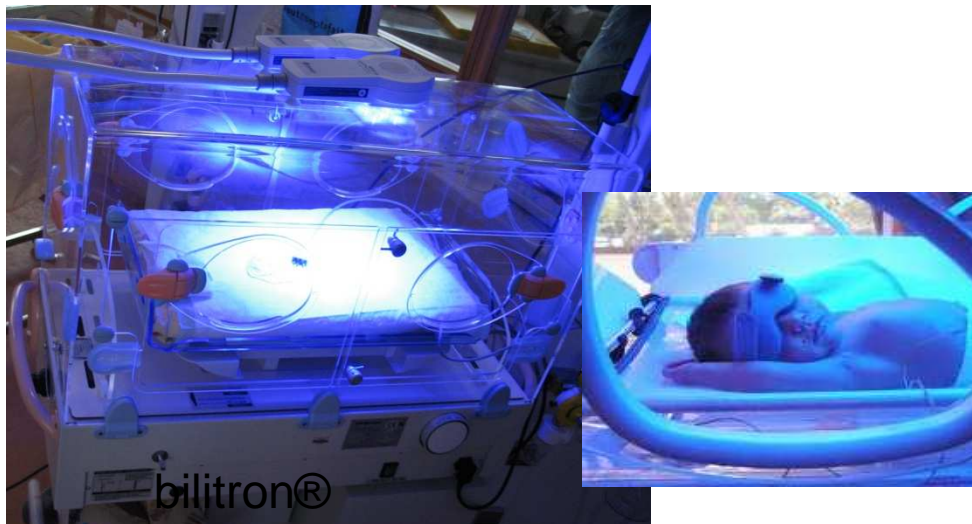
Type de source lumineuse / efficacité / effet secondaire: LED



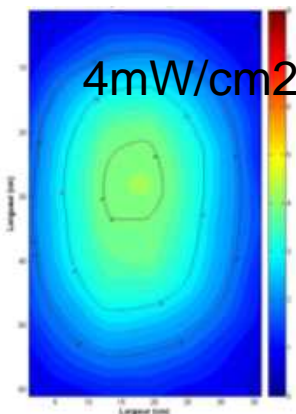
Mobybloo mediprema®



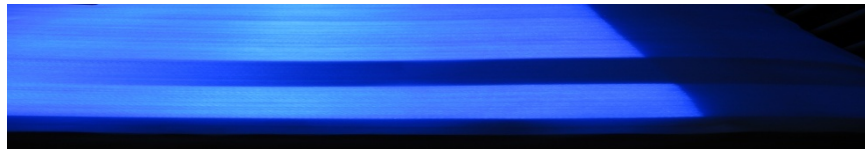
- Spectre lumineux: étroit
- **Matériel plus léger**
- **Lumière froide:**
 - « does not induce significant alterations on transepidermal water loss in less than 1500g » (Bertini et al, 2008)
- **Risque d'atteinte rétinienne**
- **Irradiance optimale obtenue facilement mais très focalisée**
Ledybloo mediprema®



bilatron®



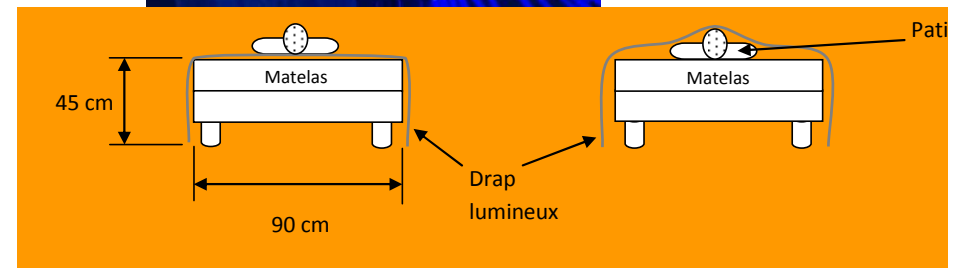
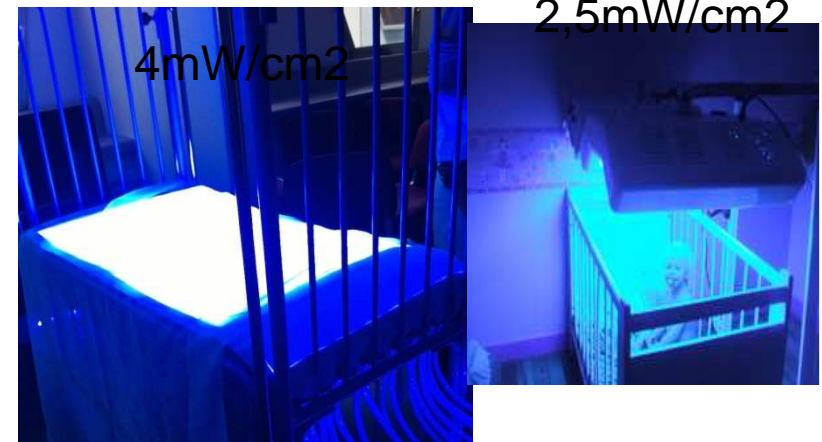
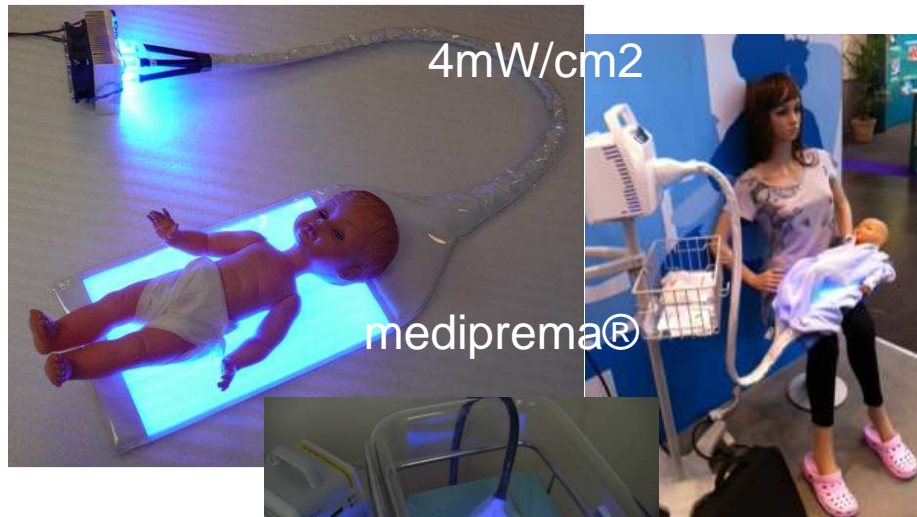
LED and « special weaving » of optic fibers (Brochier technologies lightex®)



Ease the access to efficient phototherapy

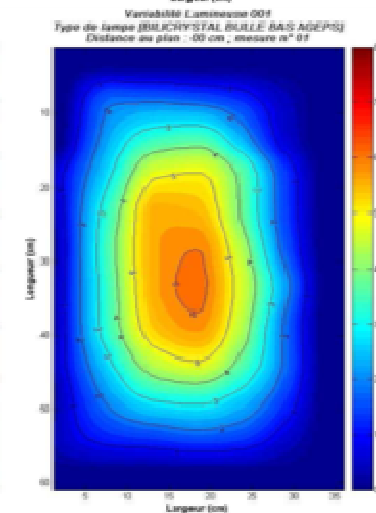
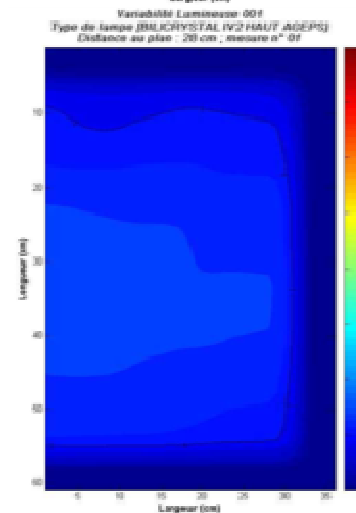
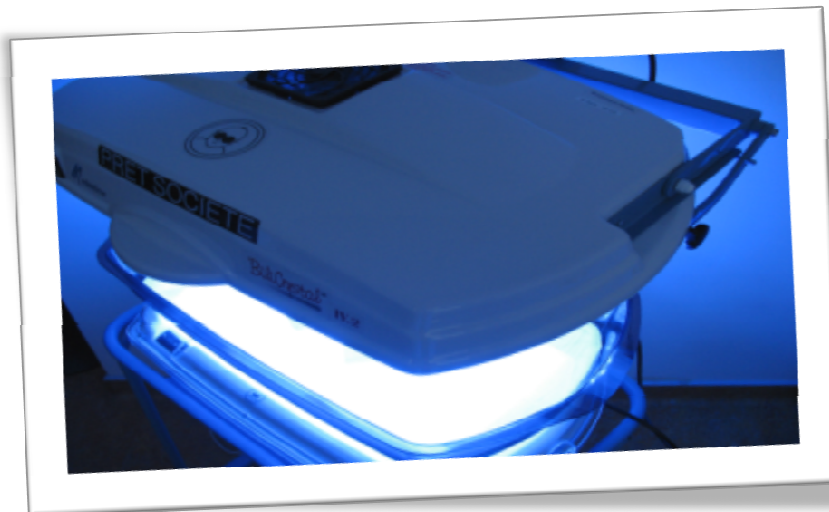
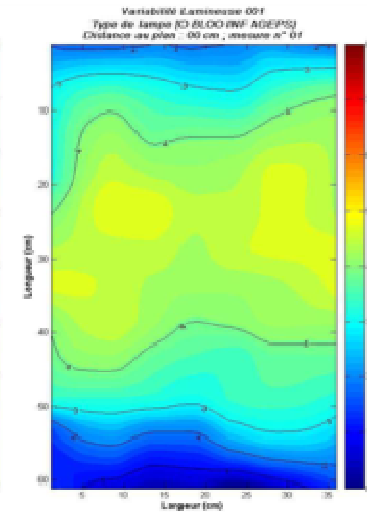
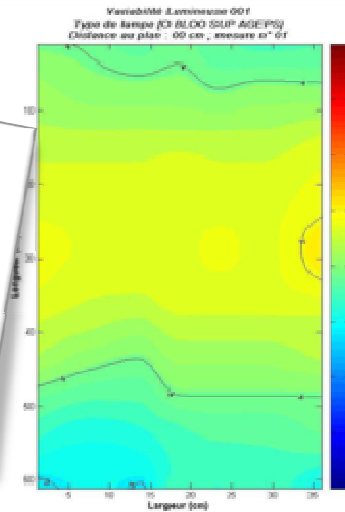
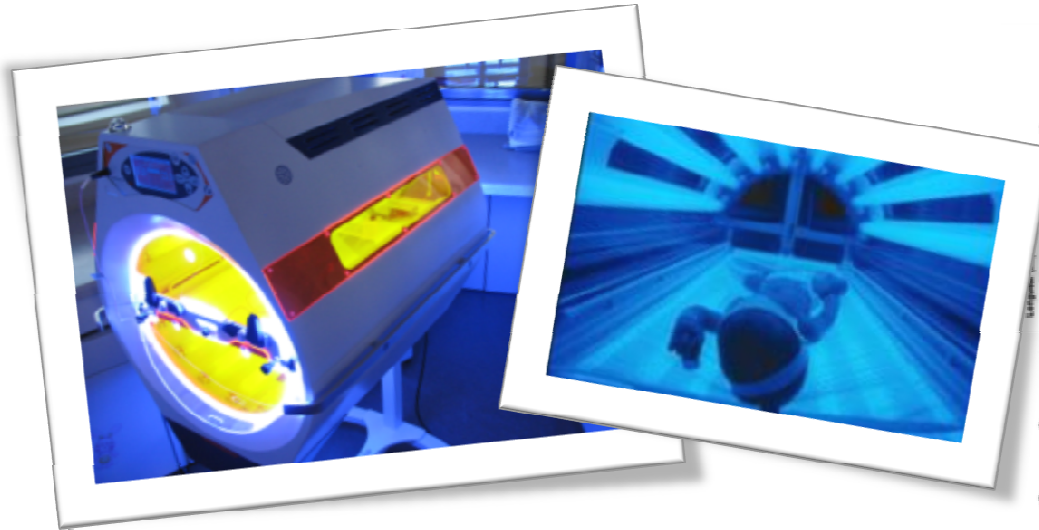
- tiny babies

- Crigler Najjar



Photothérapie intensive (AAP, 2004)

Irradiance = or $> 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ in the 430-490 nm spectrum on the largest skin surface



```
ERROR: undefined
OFFENDING COMMAND: donim
STACK:
```