

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Ferhat Abbas  
Sétif



جامعة فرحات عباس  
سـطـيـف

UNIVERSITE FERHAT ABBAS 1 SETIF  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Cours 5<sup>ème</sup> Année Médecine  
Module de Pédiatrie  
CHU de Sétif

**Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né**

Pr. S. BOUABDALLAH

## **OBJECTIFS DU COURS**

1. Définir l'ictère néonatal
2. Différencier cliniquement et biologiquement entre un ictère à bilirubine non conjuguée et un ictère à bilirubine conjuguée
3. Prescrire un bilan de première intention devant un ictère néonatal.
4. Connaître les principales étiologies
5. Décrire les signes cliniques et biologiques de l'allo-immunisation érythrocytaire Rh et ABO
6. Citer les principales complications de l'ictère néonatal
7. Prendre en charge un ictère à bilirubine non conjuguée

## **PLAN DU COURS**

### **I. Introduction**

### **II. Physiopathologie**

### **III. Diagnostic positif**

### **IV. Diagnostic différentiel**

### **V. Diagnostic étiologique**

1. Ictères hémolytiques
2. Ictères non hémolytiques

### **VI. Traitement**

### **VII. Prévention**

### **VIII. Conclusion**

## ICTERE A BILIRUBINE NON CONJUGUEE DU NOUVEAU-NE

### I. INTRODUCTION :

#### a. Définitions :

L'ictère se définit comme une coloration jaune de la peau et des muqueuses, due à la présence à un taux élevé de bilirubine dans le sang.

On définit :

- **Ictère précoce** : c'est un ictère qui apparaît avant 24<sup>ème</sup> heure de vie.
- **Ictère tardif** : c'est un ictère qui apparaît après 7<sup>ème</sup> jour de vie.
- **Ictère persistant** : ictère encore présent après le 14<sup>ème</sup> jour de vie.
- **Ictère grave** : lorsque le taux de bilirubine dépasse 200 mg / l.

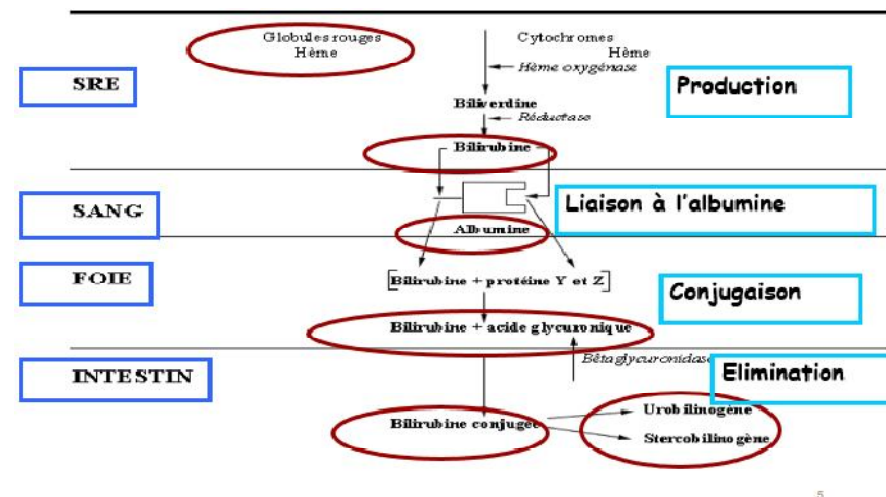
#### b. Intérêt:

- **La fréquence**: pathologie fréquente en néonatalogie
- **Les étiologies** sont très variables
- **La gravité**: liée au risque de survenue d'ictère nucléaire
- **La prévention**: possible, notamment dans l'isoimmunisation rhésus

### II. PHYSIOPATHOLOGIE :

#### Rappel du métabolisme de la bilirubine

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème



L'hyperbilirubinémie peut être due à:

- **Hyperproduction de la bilirubine** : hémolyse, résorption sanguine
- **Perturbation de la liaison bilirubine-Albumine**: par l'hypoalbuminémie, l'acidose, l'hypothermie, l'infection, certains médicaments : aminosides.
- **Immaturité ou déficit de la glucuroconjugaison**
- **Augmentation du cycle entérohépatique** (absence de flore bactérienne).

### **Hyperbilirubinémie et toxicité cérébrale de la bilirubine**

- La bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine, liposoluble, est neurotoxique.
- En cas d'hyperbilirubinémie, lorsque le seuil de toxicité est dépassé, elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique, immature en période néonatale.
- La bilirubine se fixe sur les structures nerveuses (préférentiellement sur les noyaux gris centraux).
- Elle induit une encéphalopathie hyperbilirubinémique qui se présente sous deux formes :
  - *La forme aigue* : associe selon la sévérité : cri aigu, hypertonie extrapyramidale, léthargie, puis opisthotonos, convulsions voire coma et décès.
  - *La forme chronique* : **ictère nucléaire** : les lésions cérébrales sont irréversibles ; il associe un syndrome extrapyramidal, surdité et déficit intellectuel parfois sévère.

***A retenir : ictère nucléaire est la première cause d'encéphalopathie évitable chez l'enfant.***

### **III. DIAGNOSTIC POSITIF:**

#### **a. Dépistage de l'ictère**

- Le dépistage en maternité est systématique et concerne tous les nouveau-nés.
- Examiner le nouveau-né déshabillé à la lumière du jour.
- L'ictère apparaît d'abord sur le visage ; la progression est crânio-caudale (règle de Kramer)
- La quantification de l'ictère doit se faire à l'aide
  - du bilirubinomètre transcutané BTc (Bilichec<sup>kw</sup>)
    - Mesure en deux points : 2 sur le front et 2 sur le sternum (la mesure la plus élevée est retenue).
  - ou d'un dosage sanguin de la bilirubine totale sanguine (BTS).
- Evaluer le risque de développer une hyperbilirubinémie sévère (nomogramme de Bhutani) : Une **hyperbilirubinémie pathologique** ou « à traiter » : une bilirubinémie totale sanguine (BTS) **supérieure ou égale à 95<sup>e</sup> percentile** pour l'âge (voire annexes).

#### **b. Rechercher les facteurs de risque de sévérité de l'ictère**

- ATCDS d'ictère / anémies hémolytiques familiales.
- Allo-immunisation maternelle
- Pré maturité (AG < 37 SA).
- Ictère précoce avant 24 heures.
- Hématomes cutanés / polyglobulie.
- Contexte infectieux.
- Allaitement maternel inefficace et/ou perte de poids >8 %

**c. Examen clinique :**

- Rechercher les signes d'hémolyse (pâleur, hépatomégalie, splénomégalie).
- Rechercher des hématomes sous cutanés (céphalhématome).
- Vérifier la coloration normale des selles et des urines.
- Faire un examen neurologique minutieux à la recherche de signes d'encéphalopathie hypobilirubinémique.

**d. Examens complémentaires:**

- BLB totale, BRB conjuguée, BRB non conjuguée
- NFS, taux de réticulocytes
- Groupage de la mère et de l'enfant avec phénotype (ABO – système Rhésus: D –C –c –E –e –système Kell, système Duffy...)
- Test de Coombs :
  - Direct chez l'enfant : mise en évidence d'Ac anti-érythrocytaire à la surface des GR.
  - Indirect chez la mère : mise en évidence d'Ac anti-érythrocytaire dans le sérum maternel.
- Bilan complété selon l'orientation étiologique: bilan infectieux (hémocultures, CRP), taux d'albumine, test de résistance aux solutés hypotoniques...

**IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:**

Eliminer les ictères à bilirubine conjuguée (directe) :

Le diagnostic de cholestase doit être évoqué lorsque les selles sont décolorées (partiellement ou totalement) et les urines sont foncées. On recherchera :

- une atresie des voies biliaire : urgence chirurgicale++
- les hépatites infectieuses : virale ; parasitaire
- une infection urinaire
- Mucoviscidose ; déficit en alpha 1antitrypsine...

**V. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE:****A- ICTERES HEMOLYTIQUES :****1-Incompatibilité fœto-maternelle (IFM) dans le système Rhésus D****➤ Physiopathologie :**

- Une femme Rh négatif s'immunise à l'occasion d'un accouchement ou avortement d'un enfant Rh positif ; donc :
- Il y a un passage des globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle.
- et la production maternelle d'Ac anti-Rh type IgG qui traversent le placenta entraînant l'hémolyse des GR fœtaux (qui sont de Rh +).

- L'organisme de la mère est donc sensibilisé de façon définitive ce qui déclenchera une production massive d'Ac anti-D lors une nouvelle introduction d'Ag D ; ce qui explique qu'habituellement le 1<sup>er</sup> enfant soit indemne et que l'atteinte soit de gravité croissante à chaque grossesse.

➤ **La clinique :**

- ***manifestations intra-utérines :***

- Avortement tardif.
- mort in utéro.
- Anasarque fœto-placentaire : pâleur intense ; ballonnement abdominal ; hépato-splénomégalie; ascite.

- ***à la naissance :***

- Ictère précoce +/- intense.
- Pâleur +/- intense.
- Avec ou sans HSPM.
- Parfois tableau d'anasarque fœtale

➤ **La biologie :**

- mère Rh négatif (-) ; Nné Rh positif (+).
- test de Coombs direct positif chez l'enfant.
- test de Coombs indirect positif chez la mère.

## **2-Incompatibilité fœto-maternel dans le de système ABO :**

➤ **Physiopathologie :**

- la mère est de groupe O et l'enfant étant A ou B.
- les Ac anti A ou anti B dits immuns du système O sont essentiellement IgG capables de franchir la barrière placentaire et de provoquer une hémolyse.
- La formation des Ac maternels est liée le plus souvent à l'environnement.
- IFM ABO atteint aussi bien le 1<sup>er</sup> enfant que tout autre enfant de la fratrie (c.à.d. sans gravité croissante).

➤ **La clinique :**

- Ictère précoce +/- intense.
- Pâleur +/- intense.

➤ **La biologie :**

- Mère de groupe O.
- Enfant de groupe A ou B.
- Test de Coombs direct est souvent négatif.
- Test d'élution : constitue le meilleur moyen diagnostic: dissociation des complexe Ag-Ac par la chaleur ou l'éther.

**3-IFM dans les sous groupe :**

- Il s'agit des autres Ag du système Rh autre que D (C, E, c, e) ; de même que les Ag du système Kell... L'origine de ces immunisations est surtout transfusionnelle.
- Physiopathologie : Même principe que dans l'IFM Rhésus D : c'est-à-dire l'antigène est présent chez le nouveau-né et il est absent chez la mère.
- Test de Coombs direct est positif chez le nouveau-né.

**4-Les anémies hémolytiques constitutionnelles :**

- Déficit enzymatique : déficit en G6PD ; en pyruvate kinase.
- Anomalie morphologique de la membrane du globule rouge : Sphérocytose héréditaire (maladie de Minkowski Chauffard).
- Hémoglobinopathies : rares essentiellement l'alpha thalassémie.

**5-L' infection néonatale :**

- à rechercher systématiquement, c'est une urgence thérapeutique.

**B- ICTERES NON HEMOLYTIQUES :****1. Ictères par déficit transitoire de la glucuroconjugaison:****➤ Ictère simple ou "physiologique" :**

- C'est le plus fréquent.
- Il apparaît au deuxième ou troisième jour de vie, reste isolé, est d'intensité modérée.
- Il disparaît vers le cinquième ou sixième jour de vie.
- Il peut durer plus longtemps et être plus marqué chez le nouveau-né prématuré.

**➤ Ictère au lait de femme :**

- diagnostic d'exclusion
- pas de contre-indication à l'allaitement maternel.

**2. Ictères par déficit constitutionnel de la glucuroconjugaison:**

- **Maladie de Crigler-Najjar:** maladie très rare ; due à un déficit en glucuronyl-transférase qui peut être total (type I) ; ou partiel (type II).
- **La maladie de Gilbert:** très fréquente, totalement bénigne

**3. Sténoses du tube digestif :** ictère par accélération du cycle entéro-hépatique.**4. Hypothyroïdie :** ictère prolongé ou tardif, faire dosage de la TSH.**5. Ictères par résorption sanguine :** hématome étendue ou céphalhématome.**VI. TRAITEMENT :****1. Buts :**

- Limiter la progression de la BLB.
- Prévenir l'installation des complications neurologiques.

## **2. Les armes :**

### **– Mesures symptomatiques :**

- Eviter l'hypothermie et l'acidose.
- Alimentation précoce.
- Assurer un bon état d'hydratation.
- Eviter l'administration des drogues altérant la liaison BLB-ALB.
- Correction d'une anémie.

### **– Photothérapie :**

- Principe : elle consiste à exposer le nouveau-né à une lumière bleue ou blanche qui entraîne une photo décomposition de la BLB et sa transformation en produits solubles dans l'eau et non toxiques pour le cerveau. Le site d'action est essentiellement la peau. Il existe deux types de photothérapie : conventionnelle (standard) et intensive (PTI+++)
- Effets secondaires :
  - troubles digestifs : ballonnement abdominal ; intolérance secondaire au lactose.
  - Augmentation de la température cutanée.
  - Lésions rétinienne : si pas de protection oculaire.
  - Syndrome de bébé bronze.
- Contre-indications :
  - maladies hépatiques.
  - Ictères choléstatiques.

### **– Exsanguino-transfusion(EST):**

- Buts :
  - Epurer le sang du malade d'un excès de BLB.
  - Eliminer du sang de l'enfant ; les anticorps maternels.
- Principe : c'est une méthode thérapeutique permettant d'échanger lentement le sang d'un nouveau-né par un sang **frais** d'un donneur.
  - Elle est réalisée par la veine ombilicale.
  - La quantité du sang : **180 cc /kg** (2 à 3 fois la masse sanguine).
  - La qualité du sang : **Sang total frais** de moins de 72 heures :
    - Dans l'IFM Rh : on utilise un sang Rh (-) de même groupe que Nné.
    - Dans l'IFM ABO : on utilise un sang de groupe O et de même Rh que Nné.
    - Si la mère est de O(-) et le Nné est A ou B : on donnera un sang O(-)
- Les complications : rares :
  - Troubles cardio-vasculaires, troubles métaboliques, infections.

### **– Les immunoglobulines polyvalentes**

- Indications : En cas de progression de l'hyperbilirubinémie dans les ictères par immunohémolyse confirmée malgré une photothérapie intensive bien conduite. (0,5 g/kg à 1 g/kg ; une à deux cures)



– **Perfusion d'albumine**

- En cas d'hypoalbuminémie notamment chez le prématuré.
- Dose : 1g/kg en perfusion.

**3. Indications :**

On utilise les courbes de l'Académie Américaine de Pédiatrie pour l'indication de la photothérapie et de l'exsanguino-transfusion, établies en fonction de l'âge en heures, du taux de bilirubine en mg/l ou  $\mu\text{mol/l}$  et des facteurs aggravants.

**4. Surveillance:**

- **A court terme :**
  - clinique : ex. somatique et neurologique.
  - biologique : taux de BLB.
- **A moyen et à long terme:**
  - Rechercher une anémie quelques jours après une EST ou une PTI.
  - Développement somatique et neurologique.
  - Développement psychomoteur et sensoriel essentiellement l'audition.

**VII. PREVENTION :**

\*En cas IFM Rhésus D :

- Rechercher les agglutinines irrégulières (RAI) aux 3<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> mois de grossesse.
- injecter systématiquement à toute accouchée Rh(-) ; une dose d'Immunoglobulines anti-D dans les 72 heures qui suivent chaque accouchement d'un enfant Rh (+).
- Cette injection s'impose aussi en cours de grossesse ; dans toutes les situations où il y'a risque de passage du sang fœtal dans la circulation maternelle : mort in utéro, amniocentèse, grossesse extra-utérine, après chaque avortement et à 28 SA.

\*Dépistage de l'ictère précoce en maternité

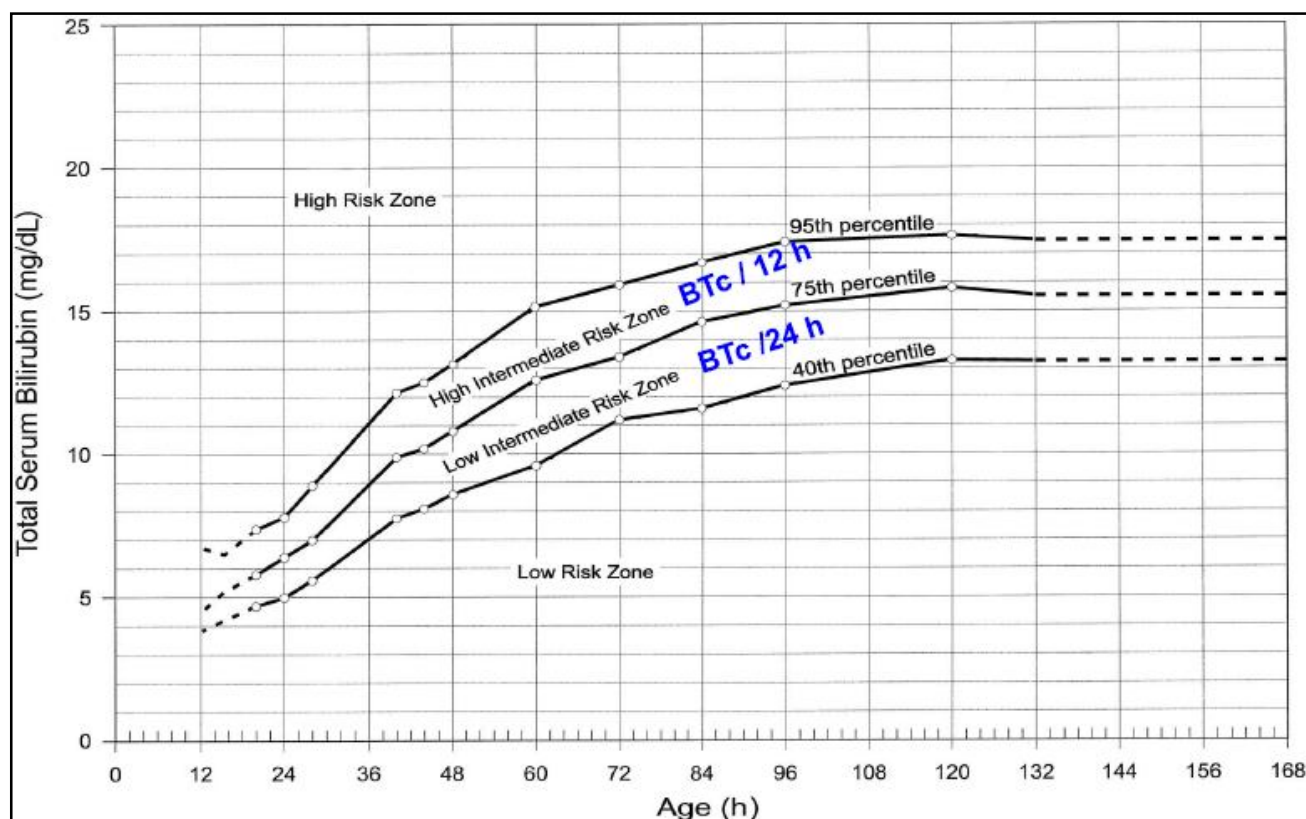
**\*\*\*Le dépistage et la surveillance de l'ictère en maternité :** concernent tous les nouveau-nés.

**VIII. CONCLUSION :**

L'ictère à bilirubine non conjuguée est fréquent en période néonatale. Les complications neurologiques, notamment l'ictère nucléaire, sont secondaires aux hyperbilirubinémies sévères. Elles doivent être prévenues par le dépistage et la surveillance de l'ictère en maternité. La mesure de la bilirubine doit guider la thérapeutique en utilisant les courbes d'indication de photothérapie et d'exsanguino-transfusion.

## ANNEXES

### Nomogramme de Bhutani

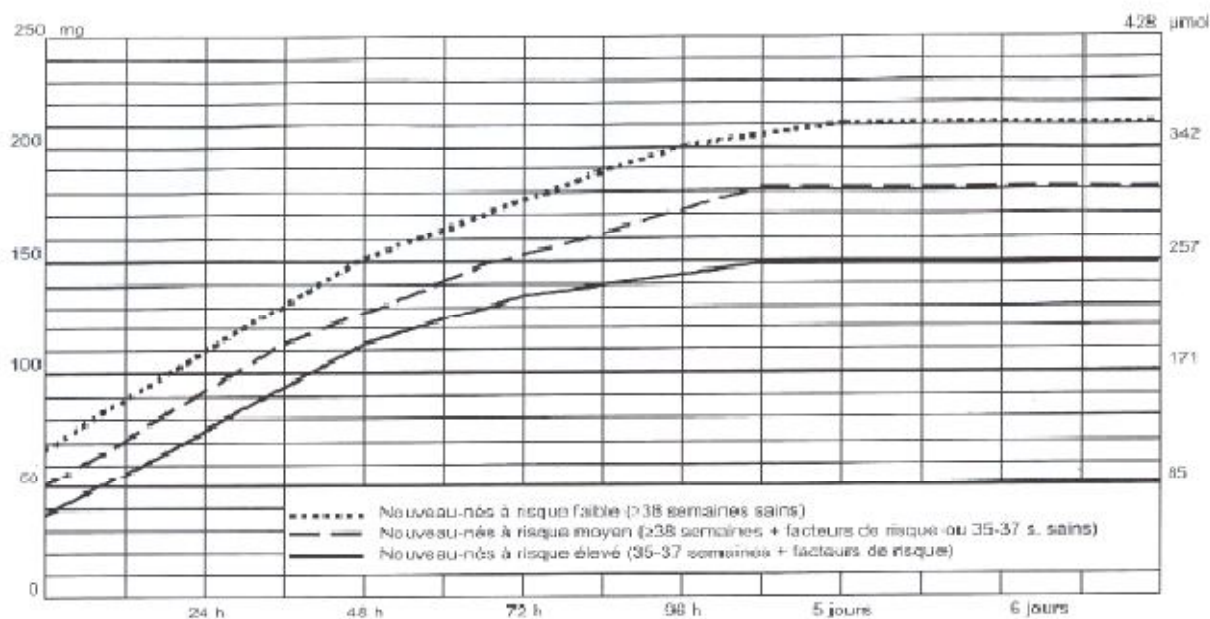


D'après Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Pediatrics 1999;103(1):6-14.

### Nomogramme bilirubinémie des nouveau-nés de 35 SA et plus :

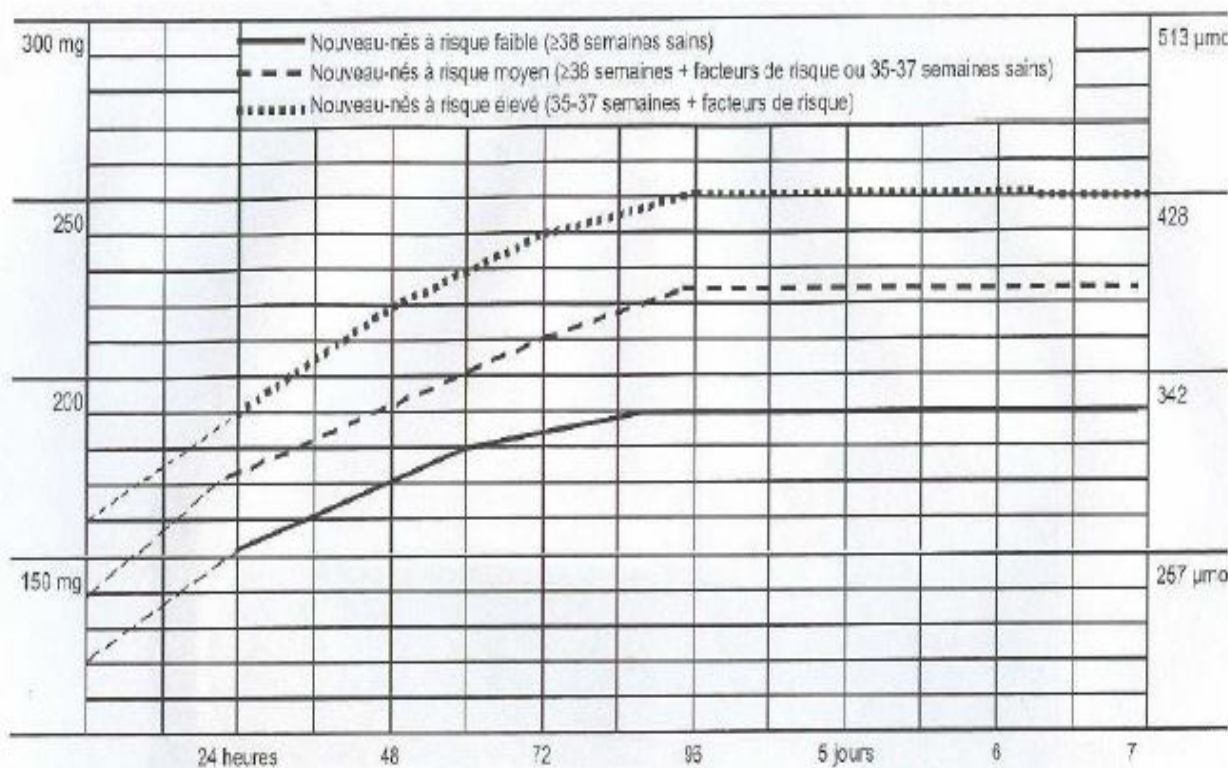
- Le nomogramme correspond à la représentation du classement en percentile des bilirubinémies recueillies selon l'âge post-natal en heure dans une population de nouveau-nés à terme (plus 35 SA) sans pathologie infectieuse ni hémolytique.
- Facteur de conversion :  $1 \text{ mg/L} = 17,1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ .
- Toute valeur de bilirubinémie doit être interprétée selon l'âge post-natal en heure (la bilirubinémie évolue au cours des deux premières semaines de vie en raison de l'adaptation post-natale du métabolisme de la bilirubine).
- Une **hyperbilirubinémie pathologique** ou « à traiter » : une bilirubinémie totale sanguine (BTS) **supérieure ou égale à 95<sup>e</sup> percentile** pour l'âge.

**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]**



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

**Figure 2 : Courbe de référence de la bilirubinémie pour les indications d'exsanguino-transfusion**  
**Références : American Academy of Pediatrics – Pediatrics 2005;114:297-316 [1]**



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