

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Reçu le :
20 juin 2012
Accepté le :
26 juin 2012
Disponible en ligne
10 août 2012

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Ictère du nouveau-né : le retour de l'ictère nucléaire

Kernicterus: The comeback

A. Cortey

Centre national de référence en hématologie périnatale, unité clinique, pôle périnatalité, hôpital Trousseau, 75012 Paris, France

L'ictère, « la jaunisse », appartient au quotidien des pédiatres, plus particulièrement de ceux qui interviennent en maternité et des équipes de soins périnataux. Ce quotidien est souvent banalisé car la grande majorité des ictères du nouveau-né évolue spontanément vers la résolution. Pourtant, il convient d'être méfiant vis-à-vis de ce symptôme. En effet, l'hyperbilirubinémie qui en est l'origine est le plus souvent le reflet d'une simple adaptation métabolique post-natale mais peut aussi être l'expression de pathologies congénitales ou acquises des globules rouges, mais aussi hépatiques, digestives, infectieuses... La grande majorité des ictères du nouveau-né est à bilirubine non conjuguée, liposoluble et potentiellement neurotoxique. Toutefois, les rares ictères à bilirubine conjuguée ou directe résultent de pathologies malformatives des voies biliaires ou métaboliques dont le pronostic dépend de la précocité de prise en charge spécialisée. Enfin, tous les enfants ne sont pas égaux dans leurs capacités à s'adapter (cela est valable pour la bilirubine comme pour le glucose !) ni à combattre la toxicité potentielle d'un métabolite [1,2].

Il revient au pédiatre néonatalogue pendant le court séjour en maternité d'identifier parmi « tous les bébés jaunes » ceux à risque d'hyperbilirubinémie pathologique afin de ne pas se laisser surprendre par un ictère majeur menaçant le pronostic neurologique d'un enfant. En 2011–2012, l'équipe clinique du Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP) a identifié avec l'aide des équipes pédiatriques de la région Île-de-France 5 ictères nucléaires. Quand on sait qu'il s'agit de la première cause d'encéphalopathie évitable, il est impossible de ne pas énumérer les failles du diagnostic de nouveau-nés dont la bilirubinémie au moment de la prise en charge était entre 420 et 700 $\mu\text{mol/L}$. Chez 2 d'entre eux, une incompatibilité ABO était à l'origine de l'hyperbilirubinémie,

dont le dépistage avait été trompé par une peau foncée ; l'un d'eux avait des antécédents dans la fratrie d'ictère traité dès le 1^{er} j (information soulignée par la maman dès la salle de naissance). Chez 2 autres enfants, l'ictère était dû à un déficit en G6PD. L'un était sorti de maternité à la 20^e h (en raison de l'absence de prise en charge financière) sans suivi organisé. Pour l'autre, l'absence de recherche étiologique pour un ictère traité avait conduit les parents non informés à une errance de 12 à 24 h avec un enfant somnolent avant une prise en charge adaptée. Dans le dernier cas, l'ictère avait été diagnostiqué et traité à temps mais les modalités de photothérapie avaient été inadéquates - en raison d'une hémolyse sous-tendant l'hyperbilirubinémie - et mal surveillées. Tous ces enfants avaient nécessité une exsanguino-transfusion (EST) dans les heures suivant l'hospitalisation, après pose chirurgicale d'une voie d'abord vasculaire pour certains. L'examen neurologique avant EST avait montré des signes d'encéphalopathie aiguë hyperbilirubinémique au stade avancé chez un enfant, au stade intermédiaire chez deux et au stade débutant chez les deux derniers. Chez 2 des 5 enfants étaient apparues, au cours de l'EST, des convulsions (stade avancé) sous forme d'accès de désaturations sans apnées. Trois des 5 enfants avaient un examen neurologique normal en fin d'EST [3].

De tels drames rappellent que dans les 10 dernières années, des cas d'ictère nucléaire ont été rapportés en Amérique du Nord, au Canada, au Danemark, en Norvège et en Israël, témoins d'une recrudescence de cette pathologie qui semblait avoir disparu [2,4–6]. À partir de ce constat, des stratégies de prise en charge de l'ictère du nouveau-né centrées sur la prévention des hyperbilirubinémies sévères ont été établies [7–11]. Partout où ces stratégies ont été appliquées, leur efficacité a été démontrée et les hyperbilirubinémies sévères ont reculé [2].

Le pédiatre aujourd'hui en France, ne doit pas ignorer que le risque d'ictère nucléaire est toujours d'actualité alors qu'une

e-mail : anne.cortey@trs.aphp.fr.

prévention est possible. Dans le contexte d'un séjour en maternité qui s'est beaucoup raccourci, sans possibilité logistique et économique d'assurer le suivi des enfants après la sortie, il est urgent de changer de regard du pédiatre sur le quotidien que représente l'ictère.

La première étape concerne le dépistage :

- les bilirubinomètres transcutanés (Btc) comme outils d'évaluation de la bilirubine sous-cutanée permettent de se garder des erreurs (surtout par défaut) du dépistage visuel. Ils sont le seul moyen de dépister précocement une hyperbilirubinémie sévère chez les enfants à peau foncée. L'évaluation par Btc permet de quantifier objectivement l'ictère et de disposer d'une cinétique évolutive pour chaque enfant, grâce à une évaluation quotidienne. Une fiche individuelle « ictère » dans le dossier de chaque enfant l'authentifie. Mais le Btc n'est qu'un outil de dépistage ; ce n'est pas un dosage de la bilirubinémie. Si la corrélation bili Btc/bili sanguine est excellente à l'échelle d'une population, elle ne l'est pas à l'échelle d'un individu. De plus, elle est moins bonne chez les nouveau-nés à peau foncée, avec des surestimations franches mais inconstantes de la bilirubine au Btc. Néanmoins, l'utilisation systématique des Btc en maternité permet de réduire les prélèvements sanguins sans diminuer l'efficacité du dépistage [11,12] ;

- l'établissement de normogrammes de bilirubine (classement en percentiles des valeurs de bilirubinémies recueillies à chaque âge post-natal dans une vaste population de nouveau-nés) permet d'indiquer un dosage sanguin de bilirubine. Les valeurs de bilirubinémie dès la 18^e h de vie rapportées sur les normogrammes ont une réelle valeur pronostique du risque d'hyperbilirubinémie sévère après la sortie. Le pédiatre dispose ainsi d'un outil prédictif fiable [7,11,12] ;

- dépistage et pronostic peuvent encore être affinés en intégrant une liste de facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère, découlant de l'analyse rétrospective des ictères nucléaires (États-Unis et Canada) [2,5] : une dizaine d'éléments issus du dossier maternel (antécédents d'ictères dans la fratrie, groupe sanguin O, agglutinines irrégulières positives, maladie hémolytique familiale), des caractéristiques du nouveau-né (prématurité tardive 35 à 38 semaines d'aménorrhée [SA], hématomes...) et enfin, les modalités d'allaitement. Ces éléments sont intégrés dans la démarche de soins et optimisent le dépistage et la prise en charge qui en découle. [7-9,11,12].

Concernant le traitement de l'ictère :

- les courbes d'indication de photothérapie les plus récentes pondèrent la valeur de la bilirubinémie par l'âge gestationnel, les facteurs de risque de toxicité de la bilirubine (déséquilibre métabolique ou infectieux associés) et la cause suspectée de l'ictère. Elles intègrent également la vulnérabilité de certains sujets à la bilirubine et la vitesse d'évolution des hyperbilirubinémies hémolytiques. De plus, toute indication thérapeutique doit être décidée sur un

dosage sanguin de bilirubine interprété en fonction de l'âge post-natal en heures [11-13] ;

- la photothérapie, traitement princeps de l'hyperbilirubinémie libre gagne à être mieux connue. Il ne s'agit que d'un traitement symptomatique. Son efficacité dépend du spectre lumineux utilisé (maximale à 450-460 nm), de l'énergie lumineuse au plan de traitement (elle-même déterminée par la distance source/peau et par le design de l'appareil) et de la surface cutanée exposée. Tous les dispositifs ne sont pas équivalents en énergie lumineuse dispensée même s'ils se ressemblent. Le développement des dispositifs de photothérapie à haute énergie sur 360° type « tunnel » a permis une grande avancée dans l'efficacité ; mais il était réservé aux bébés de plus de 2000 g et sans support cardio-respiratoire lourd. L'introduction des LEDs comme source lumineuse va révolutionner le monde des dispositifs de photothérapie. Cette source produit une lumière de haute énergie, durable, sans dégagement de chaleur. Les dispositifs LED sont plus souples, moins encombrants avec un gain d'efficacité sur les dispositifs classiques. Les développements n'en sont qu'à leurs débuts. Pour rédiger une prescription rationnelle du traitement par photothérapie en dose de photons adaptée à chaque enfant ictérique, le pédiatre devra connaître les différents dispositifs et leur efficacité attendue mais aussi la cause suspectée de l'hyperbilirubinémie. Cette prescription comportera aussi les modalités de surveillance d'efficacité (dosage sanguin de bilirubine après 8 ou 12 h de traitement) et des effets secondaires (monitorage continu des fonctions vitales, de la température, protection oculaire) [13,14].

À la sortie du nouveau-né, de maternités de plus en plus vastes et d'unités néonatales à durées de séjour de plus en plus courtes, le pédiatre doit maîtriser les éléments détaillés ci-dessus. Il dispose alors, d'une vision synthétique de chaque enfant ictérique et doit informer les parents des risques prévisibles et des modalités de surveillance, selon la cause envisagée. Il doit se positionner au centre de la décision et de l'organisation du suivi et pour cela se saisir d'une dernière clef : celle de la connaissance et du développement des interfaces ville/hôpital au sein des réseaux. Il y a en matière d'ictère néonatal, pour le pédiatre, tout un travail à réaliser, passionnant s'il intègre les évolutions de la société et de la technologie. Ce travail a déjà démarré dans de nombreux centres de néonatalogie et l'élaboration, en cours, de recommandations « Ictère » de la Société française de néonatalogie devrait donner à tous les pédiatres un support fédérateur sur lequel se broderont les spécificités locales dans le seul but d'une maîtrise de l'ictère néonatal et de faire disparaître les ictères sévères à l'origine de graves séquelles neurologiques.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Dennerly PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-3.
- [2] Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA kernicterus registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009;29(Suppl. 1):25-45.
- [3] Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin induced neurologic dysfunctions. *Semin Perinatol* 2011;35:101-13.
- [4] Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89:1213-7.
- [5] Sgro M, Campbell DM, Fallah S, et al. Kernicterus-January 2007 to December 2009. Canadian paediatric Surveillance Program 2009. Disponible sur <http://www.cps.ca/english/surveillance/CPSP/index.htm>.
- [6] Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:342-6.
- [7] Keren R, Luan X, Friedman S, et al. Comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near term infants. *Pediatrics* 2008;121:e170-9.
- [8] Newman TB, Litjstand P, Escobar G. Combining clinical risk factors with bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:113-9.
- [9] Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: US Preventive task force recommendation statement. *Pediatrics* 2009;124:1162-71.
- [10] Stark AR, Lannon CM. Systems changes to prevent severe hyperbilirubinemia and promote breastfeeding: pilot approaches. *J Perinatol* 2009;29(Suppl. 1):53-7.
- [11] Bhutani VK, Johnson L. A proposal to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *J Perinatol* 2009;29(Suppl. 1):61-7.
- [12] Maisels MJ. Screening and early post-natal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:129-35.
- [13] Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline development group. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2409, www.nice.org.uk/guidance/CG98.
- [14] Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.