

Quiz FMH 45

Présentation du cas

Gérard est né à terme après 38 semaines de grossesse, le poids de naissance est de 2940 g, le score d'Apgar 7/9/10. Il s'agit du premier enfant d'une mère de 29 ans primigeste, primipare. La sérologie exclut une infection à cytomégalovirus, VIH ou par les virus de l'hépatite B ou C. Le groupe sanguin de la mère est 0 rhésus positif. Elle a souffert de plusieurs saignements vaginaux durant les premiers trois mois de grossesse. À 9 heures d'âge, Gérard frappe par un ictère. Appelé, vous constatez un ictère généralisé de la peau et des sclères. L'examen sanguin révèle une hémoglobine de 143 g/l et une bilirubine plasmatique totale de 164 $\mu\text{mol/l}$.

Question 1

Quels arguments parlent dans ce cas en faveur d'un **ictère non physiologique**?

Question 2

Le groupe sanguin de l'enfant est A, Rhesus négatif, le test de Coombs direct est ++. Quelle est la cause la plus vraisemblable de cette hyperbilirubinémie?

Question 3

Malgré une photothérapie intense, la concentration de la bilirubine augmente et la concentration de l'hémoglobine diminue. Une augmentation de quel ordre de grandeur (en $\mu\text{mol/l}$ par heure) de la bilirubine pose l'indication à l'exsanguinotransfusion?

Question 4

Quel groupe sanguin choisiriez-vous pour cette exsanguinotransfusion?

Question 5

Nommez **4** groupes de **complications** possibles durant ou après une exsanguinotransfusion (ne nommez pas l'éventuel choix erroné du groupe sanguin).



Réponse 1

Ictère précoce (= apparition avant l'âge de 24 heures)
Gravité de l'hyperbilirubinémie
Anémie discrète

Réponse 2

Incompatibilité ABO

Réponse 3

Progression de la bilirubine de > 10 µmol/l par heure

Réponse 4

Groupe sanguin 0, rhésus négatif

Réponse 5

- Complications cardiopulmonaires: arythmies, insuffisance cardiaque, apnées, arrêt cardiaque
- Troubles électrolytiques: hypocalcémie, hyperkaliémie,
- Troubles de l'hémostase: thrombocytopénie, insuffisance de facteurs de coagulation
- Troubles métaboliques: acidose, hypoglycémie
- Complications liées aux vaisseaux et au cathéter: embolies, thromboses, vasospasmes
- Infections (rares)
- Hypothermie

Commentaire

Matthias Roth-Kleiner, Lausanne
Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Ictère physiologique versus ictère pathologique

Un ictère apparaît chez environ 60% des nouveaux-nés et n'est donc, en principe,

pas anormal. Mais en présence de tout nouveau-né ictérique, la question se pose s'il s'agit d'un ictère **physiologique** ou **pathologique**.

Facteurs de risque anamnestiques et cliniques

Facteurs de risque indiquant un ictère pathologique avec hyperbilirubinémie sévère présente ou prévisible:

- hyperbilirubinémie sévère dans la fratrie ou chez un des parents
- groupe sanguin maternel évoquant une constellation rhésus ou ABO
- présence d'anticorps maternels
- signes d'une anémie foetale durant la grossesse, p. ex.: examen doppler pathologique de l'artère cérébrale moyenne du fœtus, tachycardie au CTG, ou indices d'insuffisance cardiaque foetale à l'échographie (épanchement pleural ou péricardique), ascite ou œdème cutané.
- prématurité
- extraction traumatique avec hématomes
- polyglobulie

Signes cliniques

Les signes cliniques suivants suggèrent un ictère pathologique: ictère précoce = coloration jaune de la peau le premier jour de vie. Ictère marqué incluant les mains et/ou les extrémités inférieures (l'ictère commence généralement à la tête et progresse en direction caudale). Autres signes cliniques: apathie, pâleur (hémolyse ou hémorragie interne), léthargie, troubles alimentaires, vomissements et fièvre. Urine foncée ou selles claires indiquent un ictère cholestatique.

Une étude nationale, effectuée en Suisse en 2007-2008 dans le cadre de la SPSU, a

montré que l'interprétation correcte de ces symptômes cliniques aurait vraisemblablement permis d'éviter 10 des 60 situations d'hyperbilirubinémie sévère (bilirubine totale au-dessus de la limite d'exsanguinotransfusion). Dans ces cas, l'ictère a en effet été constaté et noté dans le dossier du patient, le premier dosage de la bilirubine par contre n'a été effectué qu'après un délai de 24-80 heures. Dans huit de ces dix cas la première valeur était déjà au-dessus de la limite d'exsanguinotransfusion¹⁾.

Signes biologiques

Les signes biologiques d'un ictère pathologique sont la bilirubine totale massivement élevée (au-dessus de la limite de phototherapie) ou précoce (durant les premières 24 heures), une augmentation rapide du taux de bilirubine (> 10 µmol/l par heure), le test anti-globuline direct positif (voir plus loin), ainsi que la présence d'anticorps anti-D, anti-A, anti-B ou d'autres anticorps maternels anormaux.

Diagnostic différentiel de l'anémie hémolytique

Anémies hémolytiques

La combinaison anémie et hyperbilirubinémie sévère et précoce caractérise le processus hémolytique. Le test direct à l'anti-globuline (TDA) ou test de Coombs direct positif est caractéristique pour une cause hémolytique et laisse apparaître peu probables - même si sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas optimales - les autres étiologies d'une anémie hémolytique (déficits enzymatiques comme le déficit en glucose-6-phosphate-déhydrogénase ou le

	Rhésus	ABO	Kell
Constellation des groupes sanguins Mère Enfant	Rhésus négative Rhésus positif (D, év. C, E, c)	0 (rarement A) A ou B	Kell K-négative Kell K- positif
Constellation familiale Premier enfant atteint Gravité chez les enfants suivants	très rare augmente	jusqu'à 40-50% imprévisible	rare en général augmente
Fréquence et gravité Anémie intrautérine +/- hydrops Hyperbilirubinémie Anémie postnatale Corrélation entre anticorps maternels et gravité	+++ tôt et +++ +++ ++	(+) tôt et ++ + (+)	+++ (+) +++ (+)
Frottis sanguin Sphérocytes Réticulocytes/érythroblastes	+ +++	++ +	(-) (-)

Tableau 1: Comparaison des causes les plus fréquentes d'anémie immuno-hémolytique et d'hyperbilirubinémie du nouveau-né

déficit en pyruvate kinase; hémoglobinopathies ou pathologies de la membrane érythrocytaire). Le TDA prouve la présence d'IgG hémolytiques maternels sur les érythrocytes du nouveau-né.

Les causes immunologiques les plus fréquentes pour un ictère hémolytique sont les incompatibilités de groupes sanguins, en particulier du système rhésus, des antigènes ABO, plus rarement des anticorps anti-Kell. Le *tableau 1* contient une comparaison de ces trois types d'incompatibilité.

Incompatibilité rhésus

Par rhésus-positif on entend la présence, déterminée génétiquement, d'antigènes rhésus D sur les érythrocytes. Une alloimmunisation rhésus a lieu lorsqu'une mère rhésus-négative entre en contact avec les érythrocytes rhésus-positifs du fœtus. Les antigènes D sur les érythrocytes fœtaux représentent des antigènes étrangers pour le système immunitaire maternel et déclenchent les processus immunologiques produisant les anticorps anti-D. La production d'anticorps anti-D ainsi apprise a pour conséquence, lors d'une prochaine grossesse avec constellation correspondante des groupes sanguins, une montée rapide du taux d'IgG, dont le passage transplacentaire dans la circulation fœtale occasionne l'hémolyse des érythrocytes fœtaux et donc une anémie et une production de bilirubine indirecte. L'anémie peut représenter un risque mortel pour le fœtus, allant de l'insuffisance cardiaque à l'hydrops fœtal.

La bilirubine indirecte, déchet du catabolisme de l'hème, qui s'accumule suite à l'hémolyse, ne représente en général pas de danger pour la santé du fœtus. En tant que molécule lipophile elle passe la barrière placentaire, entre dans la circulation maternelle et n'atteint donc pas des concentrations importantes dans le sang fœtal. Dans le foie de la mère la bilirubine indirecte est glucuronisée en bilirubine directe, molécule hydrophile qui sera éliminée, par les voies biliaires, dans le tractus intestinal maternel. Une mère rhésus-positive (par définition antigène rhésus D positive) ne fera donc jamais d'alloimmunisation rhésus D classique, l'antigène rhésus D n'étant pour elle pas un antigène étranger. Mais d'autres antigènes du système rhésus existent (C, c, E, e etc.). Une mère rhésus D-positive peut développer des anticorps contre d'autres

antigènes du système rhésus au contact avec du sang avec de tels sous-groupes rhésus. Le test d'éluion permet de mettre en évidence ces anticorps. Il est effectué de routine dans la plupart des laboratoires de groupes sanguins, en présence d'une constellation correspondante, indépendamment du résultat du TDA. Depuis l'administration prophylactique d'IgG anti-D aux femmes rhésus-négatives à la 28^{ème} semaine de grossesse et après l'accouchement, ou après des événements durant la grossesse comportant un risque élevé de contact sanguin foeto-maternel (amniocentèse, traumatisme abdominal de la mère, métrorragie, avortement etc.), la fréquence d'incompatibilité rhésus sévère a été nettement réduite. La meilleure prise en charge des femmes enceintes grâce aux contrôles doppler et échographiques ainsi que le développement d'interventions thérapeutiques intrautérines comme la transfusion sanguine fœtale, ont fait é de la maladie hémolytique rhésus du nouveau-né une rareté.

Incompatibilité ABO

Dans nos latitudes l'incompatibilité ABO est aujourd'hui l'étiologie la plus fréquente de l'hyperbilirubinémie sévère¹. La constellation typique de l'incompatibilité ABO est celle d'une mère avec le groupe 0 et d'un fœtus du groupe A ou B. De rares cas de taux élevés d'anticorps anti-B sont décrits chez des mères avec le groupe A, ayant mené à une hyperbilirubinémie sévère chez un nouveau-né du groupe B². L'hyperbilirubinémie sévère est plus fréquente en cas de constellation A0 que B0. Contrairement à l'incompatibilité rhésus, pouvant occasionner une hémolyse sévère et anémie marquée déjà in utero, l'incompatibilité ABO se caractérise cliniquement moins par l'anémie que par l'hyperbilirubinémie sévère postnatale. Cela s'explique par la présence nettement moindre en antigènes du groupe A ou groupe B sur la surface érythrocytaire comparé aux antigènes rhésus D. Il est donc possible que le TDA soit négatif en cas d'incompatibilité ABO³. On peut mettre en évidence les anticorps dans le plasma maternel par le test d'éluion. La densité élevée d'antigènes rhésus D sur la surface des érythrocytes occasionne, en cas d'incompatibilité rhésus, une hémolyse rapide des érythrocytes chargés d'anticorps et une production massive de nouveaux érythrocytes. En cas d'incompati-

bilité ABO, les érythrocytes chargés en anticorps A ou B hémolysent moins vite et restent en circulation sous forme de sphérocytes à la résistance osmotique réduite. Le frottis sanguin de nouveaux-nés avec incompatibilité ABO montre plus de sphérocytes, mais moins de réticulocytes et d'érythroblastes qu'en cas d'incompatibilité rhésus. Il faut mentionner que des cas exceptionnels d'anémie sévère postnatale et même fœtale ont été décrits pour l'incompatibilité ABO. Il s'agissait pour la plupart de femmes africaines présentant un taux très élevé d'anticorps anti-B³.

Pour le cas décrit dans ce quiz, la constellation des groupes sanguins, le TDA positif et l'hyperbilirubinémie précoce et sévère avec anémie discrète indiquent une incompatibilité ABO.

Incompatibilité Kell

Le troisième groupe le plus fréquent d'anticorps hémolytiques est représenté par les anticorps Kell. Outre un effet hémolytique discret ils exercent une action suppressive sur le système érythropoïétique⁴. Cela peut engendrer chez les fœtus atteints, une anémie sévère, typiquement arégénérative. Des stades précurseurs myéloïdes pouvant être touchés, on constate parfois aussi une thrombopénie et/ou leucopénie.

Interventions thérapeutiques

Photothérapie

Depuis la première description clinique scientifique de l'effet de la lumière du jour sur la bilirubine plasmatique de nouveaux-nés ictériques par Cremer et al. à la fin des années 1950, la photothérapie a rapidement acquis un rôle important et est aujourd'hui encore le pilier du traitement de l'hyperbilirubinémie⁵. Plusieurs très bons articles ont passé en revue ce sujet^{6,7}. Le principe du traitement base sur la transformation de la bilirubine indirecte lipophile déposée dans le tissu adipeux souscutané en substances plus hydrophiles, soit par scission, soit par isomérisation de la configuration ou structure. Les molécules en résultant seront ensuite éliminées par la bile ou l'urine sans nécessiter la glucuronisation dans le foie encore immature du nouveau-né.

C'est le taux de bilirubine totale qui nous donne l'indication à la photothérapie. Une revue des limites pour la photothérapie en fonction de l'âge gestationnel et postnatal

se trouve dans les directives de la Société suisse de néonatalogie⁹⁾. De multiples études attestent une très bonne efficacité de pratiquement toutes les lampes de photothérapie actuellement sur le marché, par rapport à l'intensité de la lumière émise ($> 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ de la bande 460–490 nm) ainsi qu'à divers critères cliniques et biologiques^{9), 10)}. L'efficacité des lampes LED et d'appareils à fibres optiques est comparable à celle des lampes conventionnelles avec tubes à fluorescence émettant une lumière bleue. Les principes suivants sont à respecter lors d'une photothérapie:

1. Exposer une surface corporelle aussi grande que possible (petits langes, pas de lampes pour prématurés avec petit champ de rayonnement pour les nouveaux-nés à terme).
2. Distance minimale entre enfant et lampe (l'intensité de la lumière diminue avec le carré de la distance).
3. Utilisation de la lampe selon le mode d'emploi du fournisseur, avec entretien adéquat et respect de la durée maximale de l'application. L'emploi d'une deuxième lampe n'est indiqué qu'exceptionnellement, pour optimiser la surface exposée à la lumière, p.ex. lorsque le taux de bilirubine monte très rapidement ($> 8-10 \mu\text{mol}/\text{l}$ par heure), lorsqu'un taux très élevé de bilirubine ne baisse pas à l'aide d'une seule lampe installée correctement ou, initialement, lorsque le taux de bilirubine est près de la limite d'exsanguinotransfusion. Dans ces cas on peut appliquer la «thérapie en sandwich» avec un matelas à fibres optiques sous et une lampe à photothérapie au dessus de l'enfant. La photothérapie ne sera maintenue sans interruption que dans ces situations extrêmes et jusqu'à une diminution franche du taux de bilirubine. Dans tous les autres cas sont autorisées des pauses pour l'allaitement et les soins. L'apport supplémentaire en liquides pendant la photothérapie sera apprécié individuellement et n'est pas une mesure de routine.

Immunoglobulines par voie intraveineuse

Le traitement d'une hyperbilirubinémie d'origine immunologique peut se faire aussi à l'aide d'immunoglobulines appliquées par voie intraveineuse (IGIV) (0.5–1g/kg de poids corporel). Le mode d'action n'est pas connu en détail. On suppose que les IGIV entrent en compétition avec les anticorps



maternels franchissant la barrière placentaire, ceci au lieu de couplage des antigènes de surface érythrocytaires et des récepteurs Fc des macrophages de l'enfant. La charge des érythrocytes en anticorps en est amoindrie et leur désagrégation par les macrophages ralentie. Deux méta-analyses incluant plusieurs petites études randomisées montrent que l'utilisation des IGIV réduit de façon significative le nombre d'exsanguinotransfusions et tend à raccourcir la durée du temps de photothérapie et d'hospitalisation^{11), 12)}. Une étude randomisée contrôlée menée aux Pays Bas n'a pas confirmé ces résultats¹³⁾. Une complication très rare mais sévère de l'injection d'IGIV est l'entérocolite nécrosante^{4), 14)}. Il n'est pour ces raisons pas possible de recommander de façon générale l'administration d'IGIV. Les risques doivent être pesés individuellement.

Autres concepts thérapeutiques médicamenteux

Durant les dernières décennies divers médicaments ont été proposés pour la prophylaxie ou le traitement de l'ictère néonatal:

1. D-pénicillamine et métalporphyrines inhibant l'hème oxygénase, réduisant ainsi la production de bilirubine.
2. Albumine afin d'augmenter la capacité de transport de la bilirubine dans le sang et diminuer ainsi la concentration sanguine de bilirubine libre, non conjuguée, molécule toxique et redoutée, issue du catabolisme de l'hème.
3. Phénobarbital, clofibrate ainsi que des herbes chinoises favorisant l'induction de la glucuronyl-transférase.
4. Agar fixant la bilirubine dans l'intestin et réduisant ainsi la réabsorption de la bilirubine dans le cycle entérohépatique¹⁵⁾.

Les médicaments actuellement les plus prometteurs, dont l'efficacité a été prouvée, sont le clofibrate et

les métalloporphyrines^{16)–18)}. Pour le clofibrate en particulier persiste de sérieuses craintes à propos d'effets indésirables; des études devront prouver leur sécurité à court et à long terme avant leur utilisation clinique à la place ou en complément de la photothérapie, dont les effets indésirables sont très faibles.

Exsanguinotransfusion

Les progrès de la médecine périnatale décrits plus haut font que l'exsanguinotransfusion (ET) est devenue, en tant qu'intervention de dernier recours pour le traitement de l'hyperbilirubinémie, nettement moins fréquente¹⁹⁾. Alors qu'il y a quelques décennies encore, dans toute clinique pédiatrique avec une unité pour nouveaux-nés malades, l'ET était presque à l'ordre du jour, toutes les 13 ET effectuées en Suisse en 2007–2008 ont été réalisées dans des centres avec soins intensifs néonataux¹⁾. Cela paraît raisonnable, les hôpitaux centraux d'une part disposant d'un centre de transfusion avec le savoir faire nécessaire pour tester les compatibilités sanguines et avec une banque de sang appropriée, l'ET d'autre part étant associée à une morbidité (jusqu'à 12% de complications sévères) et mortalité (2%) considérables²⁰⁾. Les complications décrites le plus fréquemment sont l'hypocalcémie et la thrombopénie¹⁹⁾. D'autres effets indésirables à mentionner sont les convulsions, l'entérococolite nécrosante, les apnées, les bradycardies, l'hyperkaliémie, l'hypoglycémie et les complications associées au cathéter¹⁹⁾,²¹⁾. Les limites d'ET peuvent être consultées dans les directives de la Société suisse de néonatalogie⁸⁾.

Références

- 1) Zoubir S, Mieth RA, Berrut S, Roth-Kleiner M. Incidence of severe hyperbilirubinaemia in Switzerland: a nationwide population-based prospective study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96 (4): F310-1.
- 2) Wang M, Hays T, Ambruso DR, Silliman CC, Dickey WC. Hemolytic disease of the newborn caused by a high titer anti-group B IgG from a group A mother. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (6): 861-2.
- 3) Ziprin JH, Payne E, Hamidi L, Roberts I, Regan F. ABO incompatibility due to immunoglobulin G anti-B antibodies presenting with severe fetal anaemia. *Transfus Med* 2005; 15 (1): 57-60.
- 4) Santiago JC, Ramos-Corp, Oyonarte S, Montoya F. Current clinical management of anti-Kell alloimmunization in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136 (2): 151-4.
- 5) Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958; 1 (7030): 1094-7.
- 6) Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28 (5): 326-33.
- 7) Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008; 358 (9): 920-8.
- 8) Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Evaluation and treatment of hyperbilirubinemia in near term/full term neonates (gestational age of at least 35 0/7 weeks). http://www.neonet.ch/en/04_Recommendations/rec-ssn.php?navId=32
- 9) Kumar P, Murki S, Malik GK, Chawla D, Deorari AK, Karthi N, et al. Light emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi center randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010; 47 (2): 131-7.
- 10) Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, Vento G, Girlando P, Latella C. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther* 2006; 21 (2): 204-9.
- 11) Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003313.
- 12) Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (1): F6-10.
- 13) Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, et al. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011; 127 (4): 680-6.
- 14) Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M. Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn. *Acta Paediatr* 2009; 98 (7): 1214-7.
- 15) Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatal* 2002; 7 (2): 111-9.
- 16) Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr* 2005; 72 (2): 123-6.
- 17) Eghbalian F, Pourhossein A, Zandevakili H. Effect of clofibrate in non-hemolytic indirect hyperbilirubinemia in full term neonates. *Indian J Pediatr* 2007; 74 (11): 1003-6.
- 18) Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15 (3): 164-8.
- 19) Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A decline in the frequency of neonatal exchange transfusions and its effect on exchange-related morbidity and mortality. *Pediatrics* 2007; 120 (1): 27-32.
- 20) Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99 (5): E7.
- 21) Behjati S, Sagheb S, Aryasepehr S, Yaghmai B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr* 2009; 76 (1): 83-5.

Correspondance

PD Dr. med. Matthias Roth-Kleiner
Leitender Arzt
Médecin associé Néonatalogie (CHUV)
1011 Lausanne