



:: Maladie de Crigler-Najjar de type 1

Synonymes :

Déficit en bilirubine uridinediphosphate glucuronosyl transférase, déficit en bilirubine-UGT type 1, déficit en UGT type 1, hyperbilirubinémie non conjuguée héréditaire type 1, hyperbilirubinémie non conjuguée familiale type 1

Définition :

La maladie de Crigler-Najjar de type 1 est un trouble héréditaire rare du métabolisme de la bilirubine. Elle se révèle dès la naissance par un ictère précoce, intense, à bilirubine non conjuguée. De transmission autosomique récessive, elle est due à un déficit complet en bilirubine uridinediphosphate glucuronosyl transférase de type 1 (UGT1A1). Le traitement inducteur par phénobarbital est inefficace (contrairement au Crigler-Najjar de type 2). Le risque d'ictère nucléaire et de complications neurologiques majeures est présent à tout âge et justifie un traitement par photothérapie quotidienne, à raison de 10 à 12 heures par jour. Actuellement, le seul traitement radical est la transplantation hépatique.

Pour en savoir plus :

[Consulter la fiche Orphanet](#)

| Menu | |
|--|---|
| Fiche de régulation SAMU | Recommandations pour les urgences hospitalières |
| Synonymes | Problématiques en urgence |
| Mécanisme | Recommandations en urgence |
| Risques particuliers en urgence | Orientation |
| Traitements fréquemment prescrits au long cours | Interactions médicamenteuses |
| Pièges | Anesthésie |
| Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière | Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation |
| Orientation | Don d'organes |
| En savoir plus | Numéros en cas d'urgence |
| | Ressources documentaires |
| | Annexe |

Fiche de régulation SAMU

Appel pour un patient atteint de la maladie de Crigler-Najjar de type 1

Synonymes

- ▶ déficit en bilirubine uridinediphosphate glucuronosyl transférase de type 1, déficit en UGT type 1, déficit en bilirubine-UGT type 1, hyperbilirubinémie non conjuguée héréditaire type 1, hyperbilirubinémie non conjuguée familiale type 1

Mécanisme

- ▶ déficit héréditaire complet d'une enzyme hépatique conduisant à l'accumulation sanguine de bilirubine non conjuguée

Risques particuliers en urgence

- ▶ neurotoxicité (hypertonie extrapyramidale, opisthotonos) associée à une exacerbation de l'ictère
- ▶ crises provoquées par le jeûne, l'infection, le stress

Traitements fréquemment prescrits au long cours

- ▶ photothérapie quotidienne
- ▶ transplantation hépatique curative

Pièges



- contre-indications médicamenteuses : salicylés, acétazolamide, aminophylline, certains antibiotiques
- attention au tableau neurologique qui peut masquer les signes cliniques correspondant aux facteurs déclenchants (infectieux, digestifs...)

Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière

- ▶ transporter le patient avec son propre appareil de photothérapie
- ▶ poursuivre la photothérapie pendant le transport : positionner l'appareil à 20 cm maximum de la peau, sur une surface cutanée de 40 % minimum, si possible avec réflecteurs (miroir, feuilles d'aluminium)
- ▶ hyperhydratation, maintien d'une normoglycémie
- ▶ perfusion d'albumine 1 g/kg IV (1 g d'albumine capte 8 mg de bilirubine) si disponible
- ▶ carbonate de calcium per os 30 mg/kg/j, si disponible
- ▶ contrôle de l'hypercapnie et de l'acidose
- ▶ traitement d'une fièvre associée (facteur déclenchant)

Orientation

- ▶ si la situation est critique : réanimation ou service de néphrologie pédiatrique pour plasmaphérèse
- ▶ sinon, urgences hospitalières les plus proches du domicile du patient

En savoir plus

- ▶ centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique, hôpital Antoine-Béclère (Clamart)
 - Tél. : 01 45 37 44 38 (24h/24)
- ▶ www.orphanet-urgences.fr

Recommandations pour les urgences hospitalières

Problématique en urgence

- ▶ **Pics d'hyperbilirubinémie non conjuguée** susceptibles, à tout âge, d'entraîner des lésions cérébrales (ictère nucléaire), sources de séquelles potentiellement majeures
 - Facteurs déclenchant de ces pics d'hyperbilirubinémie non conjuguée :
 - jeûne
 - infection
 - épisode de stress
 - Les parents des enfants malades sont avertis et éduqués et doivent systématiquement augmenter de façon préventive la durée quotidienne de photothérapie dans de telles situations « à risque ».

Recommandations en urgence

▶ Mesures diagnostiques en urgence

- **Reconnaître sans retard une exacerbation de l'ictère** cutanéomuqueux :
 - l'appréciation visuelle de l'intensité de l'ictère n'est pas suffisamment fiable
 - l'utilisation du bilirubinomètre transcutané (chaque enfant en étant normalement équipé à domicile) peut être utile en attendant les résultats des analyses sanguines
 - doser bilirubinémie et albuminémie
 - **établir le rapport molaire bilirubine/albumine** :
la bilirubinémie, en $\mu\text{mol/L}$, doit être rapportée à l'albuminémie également exprimée en $\mu\text{mol/L}$ (facteur de conversion de l'albuminémie : $1 \text{ g/L} = 14,49 \mu\text{mol/L}$).
- **Rechercher des signes neurologiques** (critères de gravité) témoignant d'une neurotoxicité établie de la bilirubine :
 - apparition d'un opisthotonos
 - signes d'hypertonie extrapyramidale
- Rechercher des signes cliniques correspondant aux facteurs déclenchant de la poussée d'hyperbilirubinémie non conjuguée :
 - signes infectieux
 - troubles digestifs

▶ Mesures thérapeutiques immédiates

- **Photothérapie continue**
 - à débiter **dès la prise en charge à domicile** et poursuivre **pendant le transport, puis aux urgences et en service hospitalier**
 - de préférence avec l'appareil dont est équipé le malade (qui est le mieux adapté à sa taille et à sa corpulence), à défaut, il est possible d'utiliser plusieurs appareils pour nouveau-nés
 - placer les lampes au maximum à 20 cm de la peau
 - au minimum 40 % de la surface cutanée doit être exposée à la lumière bleue
 - si possible, mettre en place des réflecteurs (miroir, feuille de papier aluminium) tout autour du malade, afin de renforcer l'intensité de la photothérapie

■ En cas de **rapport molaire bilirubine albumine > 0,7** :

- perfusion d'albumine :
 - 1 g/kg
 - contrôle sanguin 12 h plus tard et renouvellement de la perfusion d'albumine si le rapport bilirubine/albumine reste > 0,7
 - à titre indicatif, 1 g d'albumine capte approximativement 8 mg de bilirubine
- éviter les médicaments susceptibles de déplacer la bilirubine de sa liaison à l'albumine (voir [annexe](#))
- optimiser l'élimination urinaire de la photobilirubine et l'élimination hépatique et digestive de la lumirubine :
 - **acide ursodésoxycholique**, 15 à 30 mg/kg/j per os
 - **carbonate de calcium** per os : 25 à 30 mg/kg/j (adulte) ou 40 à 65 mg/kg/j (enfant)
 - **alimentation entérale** régulière enrichie **en lipides** (ne pas utiliser de lipides ni d'acides aminés par voie parentérale)
 - **perfusion glucosée** pour maintenir une normoglycémie (permettant de diminuer la production endogène de bilirubine) et une hydratation suffisante au maintien d'une diurèse > 4 mL/kg/j. Le débit de perfusion doit apporter :
 - › 7 mg/kg/min de glucose chez l'enfant et l'adulte
 - › 10 mg/kg/min chez le nourrisson
 - contrôler une éventuelle hypercapnie ou acidose
- traiter la fièvre
- En situation extrême d'**hyperbilirubinémie non conjuguée majeure** avec **rapport bilirubine/albumine >1** :
 - **envisager une plasmaphérèse**, cette technique ayant fait la preuve, dans ce type de situation, d'une efficacité rapide

Orientation

▶ Où ?

- Si une plasmaphérèse est envisagée : réanimation pédiatrique, néphrologie pédiatrique
- Sinon, orientation au décours des urgences de proximité à discuter avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques (voir numéros en cas d'urgence)

Interactions médicamenteuses

- ▶ Voir [annexe](#)

Anesthésie

- ▶ Les contre-indications et les précautions d'emploi des drogues sont indiquées en [annexe](#).
- ▶ En préopératoire, augmenter préventivement la photothérapie, car le jeûne, le stress et les éventuelles hémorragies sont autant de facteurs d'augmentation de la bilirubinémie non conjuguée.

Mesures thérapeutiques complémentaires et hospitalisation

- ▶ **Poursuivre la photothérapie**
 - Au mieux avec l'appareil du patient lui-même
 - Sinon :
 - avec un matériel adapté à la taille du malade
 - ou avec plusieurs appareils pour nouveau-nés afin de couvrir la plus grande surface possible
 - les anciens appareils type Futura ou Verre et Quartz peuvent être utiles
- ▶ **Optimiser le chauffage ou la climatisation de la chambre** (le malade est nu sous photothérapie). Une simple bouillotte peut aussi être très appréciée du patient pour se réchauffer, principalement en début d'exposition à la photothérapie.
- ▶ Maintenir un bon état d'hydratation
- ▶ Ne pas laisser trop longtemps à jeun

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances le don de certains organes et tissus peut être possible en fonction de l'évaluation de chaque cas. Pour une réponse adaptée, contacter le centre de référence ou l'Agence de la biomédecine.

- ▶ **Risque de transmission de la maladie** : Il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes et / ou de tissus.
- ▶ **Don d'organes** :
 - Sous réserve d'une évaluation clinique et paraclinique du donneur et des organes, il n'y a pas de contre-indication au don du cœur, des poumons, des reins du pancréas et de l'intestin.
 - **Le foie, du fait de la pathogénie de la maladie ne peut être greffé.**
- ▶ **Don de tissus** :
 - Sous réserve d'une évaluation clinique et paraclinique, il n'y a pas de contre indication au don et à la greffe de tissus : cornée, vaisseaux, valves cardiaques, peau, os.

Numéros en cas d'urgence

- ▶ Centre de Référence maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique, hôpital Antoine Bécère – Professeur Philippe LABRUNE :
 - Tél. : 01 45 37 44 38 (24h/24) et demander le senior d'astreinte

Annexe

Utilisation de médicaments au cours de la maladie de Crigler Najjar de type I (liste non exhaustive établie d'après Strauss KA *et al. Eur J Pediatr* 2006, 165 : 306-19).

| Produits | Type d'utilisation | Produits | Type d'utilisation |
|--|--------------------|---|--------------------|
| Antipyrétiques, anti-inflammatoires | | Médicaments à visée cardiovasculaire | |
| paracétamol | autorisée | atropine | autorisée |
| salicylés | interdite | digoxine | autorisée |
| dexaméthasone | autorisée | dobutamine | autorisée |
| prednisolone | autorisée | dopamine | autorisée |
| ibuprofène | à discuter* | propranolol | autorisée |
| indométacine | non documentée | Diurétiques | |
| Antibiotiques, antiviraux | | acétazolamide | interdite |
| aciclovir | autorisée | furosémide | à discuter* |
| amoxicilline | à discuter* | mannitol | autorisée |
| ampicilline | à discuter* | spironolactone | autorisée |
| amoxicilline/ acide clavulanique | à discuter* | Médicaments « neuroactifs » | |
| amphotéricine B | autorisée | aminophylline | interdite |
| céfixime | non documentée | carbamazépine | autorisée |
| céfopérazone | interdite | hydrate de chloral | autorisée |
| céfotaxime | à discuter* | codéine | autorisée |
| ceftazidime | autorisée | diazépam | autorisée |
| ceftriaxone | interdite | fentanyl | autorisée |
| ciprofloxacine | autorisée | anesthésiques inhalés | autorisée |
| clarithromycine | non documentée | kétamine | autorisée |
| érythromycine | autorisée | midazolam | autorisée |
| érythromycine/ sulfafurazole | interdite | morphine | autorisée |
| gentamicine | autorisée | naloxone | autorisée |
| imipénem | autorisée | phénobarbital | autorisée |
| isoniazide | autorisée | acide valproïque | à discuter* |
| métronidazole | autorisée | Divers | |
| benzylpénicilline (pénicilline G) | autorisée | benzoate de sodium | autorisée |
| phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V) | interdite | bicarbonate | autorisée |
| rifampicine | non documentée | chlorure de calcium | autorisée |
| sulfisoxazole | interdite | gluconate de calcium | autorisée |
| sulfaméthoxazole | interdite | héparine | autorisée |
| sulfasalazine | interdite | | |
| triméthoprime/sulfaméthoxazole | interdite | | |

*selon dose et associations médicamenteuses

Ressources documentaires

- ▶ Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH: **Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler Najjar disease.** *Eur J Pediatr* 2006, 165: 306-19.
- ▶ Robards C, Brull SJ: **The anesthetic implications of Crigler-Najjar syndrome.** *Anesth Analg* 2007, 104: 435-6.
- ▶ van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odièvre M, Fevery J, Otte JB, McClean P, Bürk G, Masakowski V, Sperl W, Mowat AP, Vergani GM, Heller K, Wilson JP, Shepherd R, Jansen PL: **Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry.** *Hepatology* 1996, 24: 311-5.
- ▶ Jansen PL: **Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome.** *Eur J Pediatr* 1999, 158 S2: S89-94.
- ▶ Schmitt F, Remy S, Dariel A, Flageul M, Pichard V, Boni S, Usal C, Myara A, Laplanche S, Anegon I, Labrune P, Podevin G, Ferry N, Nguyen TH: **Lentiviral vectors that express UGT1A1 in liver and contain miR-142 target sequences normalize hyperbilirubinemia in Gunn rats.** *Gastroenterology* 2010, 139: 999-1007.
- ▶ Place E, Wenzel JE, Arumugam R, Belani K, Messinger Y: **Successful plasmapheresis for extreme hyperbilirubinemia caused by acute Epstein Barr virus.** *J Pediatr Hematol Oncol* 2007, 29: 323-6.
- ▶ Walmsley D, Alzaharani K, Coke WJ, Gandhi R: **Total knee arthroplasty and Crigler-Najjar syndrome: a case report.** *Knee* 2010, 17: 252-4.
- ▶ Ahlfors CE: **Predicting bilirubin neurotoxicity in jaundiced newborns.** *Curr Opin Pediatr* 2010, 22: 129-33.

Ces recommandations ont été élaborées par le *Pr Philippe LABRUNE* – Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, Clamart –, avec la collaboration :

- du *D^r Gaëlle COMTE* – SAMU-69, Lyon ;
- du *Service de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine* ;
- de la *sous-commission aux référentiels de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)* ;
- et de l'*Association Française de Crigler-Najjar*.

Date de réalisation : juillet 2012