

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

Institut National d'Enseignement Supérieur des Sciences Médicales

Université Abou bekr Belkaid

Etablissement hospitalier spécialisé Tlemcen

Service de pédiatrie

Mémoire de fin d'études

Ictère néonatal

Réalisé par : Mlle *Berkoud Naima*

Supervisé par : Pr. *Smahi MC*

Période de stage : *01 /07/ 2016 au 30/09/2016*

Année universitaire : *2016 – 2017*

Dédicaces

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, je souhaiterais que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHER PÈRE :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde la santé, le bonheur, la quiétude de l'esprit. Ainsi qu'une longue vie et te protège de tout mal.

A MES CHERS ET ADORABLES FRÈRES : LAHCEN, HOCINE, HASSAN

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance. Pour leur soutien moral et leurs sacrifices le long de ma formation, je vous souhaite une vie pleine de bonheurs et de succès et que dieu le tout puissant vous protège et vous garde. Je vous aime trop.

A MA CHÈRE SŒUR SAMRA :

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, j'ai toujours trouvé dans tes yeux et tes gestes le soutien que j'avais besoin. Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

A MA BELLE SŒUR RACHIDA :

Merci pour votre soutien, aide, douaa et pour tout nos moment

A MON TRES CHER FIANCE FETHI:

Merci pour votre douaa. J'implore Dieu qu'il vous apporte le bonheur, longue vie et vous aide à réaliser tous votre vœux,

A mes neveux :

AYMEN, RIYAD, ANES et ma nièce SAMEH, que dieu vous protège et vous garde, vous êtes notre joie.

A ma grande famille : Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.

A ma très chère copine soumia : Celle qui m'ont toujours aidé, écouté, soutenu et encouragé tout au long de mon parcours et celle qui ont toujours été présentes pour moi, merci pour les soirées et les bons moments passés ensemble, pour les fous rires qu'on a eu et qui ont animé nos moments. Puisse Allah nous assister dans nos projets et guider nos pas dans la future vie professionnelle active.

A mes amies et collègues: Halima, Salima, ma binôme malika, zineb, fayza, sara, malika, fatima et tout les internes et les amies qui me connaissent et je n'ai pas cités .Je vous souhaite à toutes, le meilleur.

A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Tlemcen

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte, de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu, tout puissant vous procurer santé bonheur et longue vie.

Remerciement

Au nom d'Allah le plus grand merci.

A Lui revient la guidance vers le droit chemin, Son aide tout au long de mes années d'étude Sa miséricorde pour m'avoir donné la foi et m'a permis d'arriver jusque-là.

Je tiens à remercier sincèrement **le professeur SMAHL.MC**, qui en tant que directrice de mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire et sans qui ce dernier n'aurait jamais vu le jour. Ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle m'a consacré.

Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre patience.

Merci également pour les 3 mois de stage dans votre service, qui me seront d'une aide précieuse dans ma vie professionnelle.

De plus, j'adresse mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, pour leur aide, leur soutien et le partage de leurs connaissances durant tout mon parcours plus précisément les résidents de pédiatrie et surtout Dr Abdelbaqui.S, Dr Bentayeb.A et Dr Benmostéfa.H

Abréviations

AAP : Académie Américaine de Pédiatrie

BC : Bilirubine conjuguée

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BNC : Bilirubine non conjuguée

BT : Bilirubine totale

BST : bilirubine sanguine totale

BGT : bilirubine glucuronyl-transférase

BTC : bilirubinomètre transcutané

CO : Monoxyde de carbone

CRP : Protéine C réactive

ECBU : examen cytobactériologique des urines

EST : Exanguino transfusion

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase

HTA : hypertension artérielle

H : heure

IFME : Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire

J : jour

LCR : Liquide céphalo-rachidien

NB : nombre

RH : rhésus

RCIU : retard de croissance intra-utérin

SA : semaine d'aménorrhée

UGT1A1 : Gène de l'uridine diphospho glucuronosyl transférase

UDPG: Uridine diphospho glucuronosyl UDPGT: Uridine diphospho glucuronosyl transféras

Sommaire:

❖ **Partie théorique:**

I/Introduction 1-Généralités

2- définition

3-intérêts

II-Epidémiologie

III-Rappels de physiopathologie et métabolique

1/ Formation de la bilirubine.

2/ Transport et conjugaison de la bilirubine.

3/ Excrétion et réabsorption de la bilirubine

4/ Rôle antioxydant de la bilirubine

5/ Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine.

5-1/Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau .

5-2/Concept de la bilirubine libre

5-3/ Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité

IV-complications

1/Facteurs de risques/ et aggravants

1-1.Facteurs qui augmentent le taux de bilirubine libre (non liée a l'albumine) dans le sang.

1-2. Facteurs qui altèrent la perméabilité hemo-encéphalique

1-3. Facteurs de neuro -toxicité de la bilirubine selon l'étiologie de l'ictère

2/ Conséquences de la neuro -toxicite de la bilirubine

V-Diagnostic de l'ictère et de sa Gravité

1/diagnostic

2/Etude clinique de l'encéphalopathie hyperbilirubinémique

3/ Diagnostic biologique de l'hyper bilirubinémie

4/Radiologie

5/ Dosage par La bilirubinométrie transcutanée

VI-Diagnostic étiologique

1/ Démarche diagnostique

2/ Etiologies

A/Ictère a bilirubine indirect

1 / Les ictères hémolytiques

1.1./ Les ictères par incompatibilité foëto-maternelles

-L'Incompatibilité ABO

-L'Incompatibilité de sous –groupe

1.2/ Les anémies hémolytiques constitutionnelles

-Les anomalies de la membrane

-Les enzymopathies

2/ Les Ictères non hémolytiques

2.1/ L'ictère physiologique du nouveau. né

2.2. /Hémorragies et grand hématomes

2.3/ Polyglobulie

2.4/ Ictères par déficit permanent de la glucuroconjugaison de la bilirubine

-Syndrome de Crigler Najjar

-Le syndrome de Gilbert

2.5/ La galactosémie

2.6 /La tyrosinémie et l'hyperméthioninémie

2.7/ Les Drogues

2.8/ L'Ictère persistant

- L'ictère au lait maternel.

-L'hypothyroïdie

-insuffisance surrénalienne.

-infection urinaire

A/Ictère à bilirubine direct:

-Cholestase néonatale

1/ Choléstases extra hépatiques:

-Atrésie des voies biliaires extra hépatiques:

-Autres anomalies des voies biliaires:

2/ Choléstases intra hépatiques

-Syndrome d'Alagille

-Syndrome infectieux

-syndrome de Zellweger, maladie de

-Niemann-Pic.

3/Autres causes:

VII/ Traitement :

A/Buts

B/Armes thérapeutiques :

1/ La photothérapie

1-1/Principe de la photothérapie et mécanisme d'action

1-2/Méthodes de photothérapie

1-3/Indications et critères d'arrêt

1-4/Soins complémentaires

1-5/Effets secondaires et complications

2/ Exsanguino-transfusion (EST).

2-1/Principe de L'EST

2-1 Indications

2-3 Effets secondaires :

3/ Perfusion d'albumine

4/ Phénobarbital.

5/ Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.

6/ immunoglobulines intraveineuses.

VIII/Evaluation de l'évolution

1/ Surveillance

2/ Dépistage et prévention :

❖ **Partie pratique**

I/introduction

II/objectifs

III/Matériel et méthodes

IV/ Résultats

A/ Epidémiologie.

1/ Fréquence.

2/ Sexe

B/ motif d'hospitalisation:

C/ENQUETE ANAMNESTIQUE

1/ Caractéristiques maternelles

-Consanguinité

-Age maternel

- Gestation
- Avortement
- Antécédents de décès
- Transfusion sanguine
- Antécédents de prématurité et d'ictère néonatal dans la fratrie :
 - 2/ Grossesse actuelle.
- Anamnèse infectieuse
- 3/ Accouchement.
 - 3-1/Lieu d'accouchement
 - 3-2/Voie d'accouchement
 - 3-3/Liquide amniotique
 - 3-4/Age gestationnel
 - 3-5/APGAR
 - 3-6/Poids à la naissance
 - 3-7/Allaitement
- 4/ Données cliniques.
 - 4- 1/ Début de la symptomatologie.
 - 4- 2/ Durée d'évolution de l'ictère.
 - 4- 3/ Signes cliniques associés :
- 5/ Données biologiques.
 - 5- 1/ Dosage de la bilirubine sanguine.
 - 5- 1-1/La bilirubine totale :
 - 5-1-2/Bilirubine libre :
 - 5- 1-3/Bilirubine libre / bilirubine totale :
 - 5- 2/ Groupage ABO/Rhésus.
 - 5- 2-1/Système ABO :
 - 5- 2-2/Système Rhésus :
 - 5- 3/ Test de Coombs.
 - 5- 4/ Numération formule sanguine.
 - 5-5/ Autres examens en fonction de l'orientation clinique.
 - 5-5-1/Bilan thyroïdien.
 - 5- 5-2/Bilan hépatique.
 - 5- 5-3/Dosage de l'activité G6PD.
 - 5- 5-4/Dosage de pyruvate kinase
 - 5- 5-6/CRP

5- 5-7/Etude Cytobactériologique

5-5-8/Hémoculture, sérologie d'embryo-fœtopathies :

6/ Bilan radiologique

6-1/Radiographie pulmonaire

6- 2/Echographie abdominale

D/ prise en charge thérapeutique.

1/Photothérapie

2/ Exsanguino-transfusion.

3/ Autres.

3-1/Transfusion.

3-2/Antibiothérapie.

V/ Surveillance.

VI/Evolution

VII/Discussion

VIII/Conclusion

partie théorique

I- Introduction

1-Généralités

L'ictère du nouveau né est due à une coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses qui apparaît cliniquement quand le taux de bilirubine totale atteint et dépasse 50 mg /L.

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né expliquent la grande fréquence avec laquelle survient, à cet âge de la vie, un ictère. Habituellement, il s'agit d'un ictère simple, sans gravité ni conséquence. Plus rarement, l'ictère néonatal. Peut être grave lorsqu'il est à bilirubine non conjuguée et mettre ainsi l'enfant en danger (neurotoxicité). À l'opposé, les choléstases néonatales ne mettent pas l'enfant en danger car la bilirubine conjuguée n'est pas neurotoxique. Cependant, certaines de ces choléstases et tout particulièrement l'atrésie des voies biliaires extra hépatiques justifient un traitement chirurgical urgent. (5)

C'est une pathologie fréquente à la période néonatale. L'ictère pathologique se voit chez 5 à 10 % des nouveau nés. Près de 60 % des nouveau- nés développent un ictère physiologique qui apparaît vers les 2^e - 3^e jours de vie et est maximum vers le 5^e jour de vie et disparaît avant le 14^e jour de vie. La surveillance de cet ictère en Maternité s'effectuera par la mesure du taux de bilirubine accumulé au niveau des sites cutanés (bilirubinométrie transcutanée) et s'il y a doute, on pratiquera un dosage sanguin. (1)

C'est insister d'emblée sur les différents aspects de la prise en charge d'un ictère chez le nouveau-né puisqu'il faut: reconnaître l'ictère ; en apprécier l'éventuelle gravité ; reconnaître le mécanisme de l'ictère qui peut conduire à un traitement urgent. (25)

2-Définition

L'ictère se définit comme une coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses. Il est due à la présence dans le sang, en quantité anormale, de produit de dégradation de l'hémoglobine et de la myoglobine et qui apparaît cliniquement quand le taux de bilirubine totale atteint et dépasse 50 mg / (29)

Ictère précoce

Un ictère est dit précoce lorsqu'il est constaté cliniquement chez un nouveau-né âgé de moins de 24 heures de vie

Ictère tardif:

C'est un ictère qui apparaît chez un nouveau-né âgé de 7 jours de vie et plus.

Ictère persistant:

C'est un ictère qui est encore présent cliniquement chez un nouveau-né âgé de 14 jours de vie et plus.

Ictère grave:

Un ictère est dit grave lorsque le taux de bilirubine indirecte est > à 200 mg /l chez un nouveau-né à terme.

Ictère physiologique :

Si le taux de bilirubine total ne dépasse pas 150 mg/l.

Tout ictère précoce, tardif dont le taux de bilirubine totale dépasse 150 mg/l ou avec une composante de directe supérieure à 20 mg/l, n'est pas un ictère physiologique. (29)

Définition de l'ictère pathologique:

La présence des l'un des signes suivants dénote que l'ictère est pathologique et l'on doit l'investiguer.

- ictère précoce apparu avant la 24 ° heure de vie
- Une vitesse d'augmentation du taux de bilirubine > à 50 mg /jour
- Une bilirubinémie indirecte > à 150 mg /l chez un nouveau né à terme -supérieur à 10 % du poids du corps pour un enfant de poids de naissance < 2 kg 500 (exemple : 150 mmol/l pour un enfant de 1500 gr).
- Ictère persistant après le 14° jour de vie (4)

3- intérêt:

- fréquence
- 60% des NNE font un ictère,
- étiologies multiples
- pronostic vital et fonctionnel,
- prise en charge ++++

II- Epidémiologie

Il est délicat d'évaluer l'incidence vraie de l'ictère du nouveau-né en raison des difficultés de définition. En France l'incidence n'est pas connue précisément. Elle est estimée à 60% chez les nouveau-nés à terme (90% chez le prématuré). Environ 6-10% des nouveau-nés à terme ont une bilirubinémie > 220 µmol/l. Au Royaume Uni, en 2001, l'incidence est de 5,5/1000 naissances d'ictère sévère (Bilirubinémie supérieure à 350µmol/l).174 cas d'ictères nucléaires ont été recensés aux USA (1/100 000 naissances) et le même chiffre d'incidence est avancé en Europe. L'incidence des choléstases néonatales est estimée à 1/2500 naissances. (15)

III- Physiopathologie

Pendant la vie intra utérine, la bilirubine produite par le fœtus est conjuguée et épurée par le foie de la mère. A la naissance, quelques jours sont nécessaires pour que les mécanismes d'épuration propres du nouveau-né parviennent à équilibrer la production de pigment. Alors, il y a une accumulation de bilirubine, Cette accumulation peut être secondaire à une production excessive de bilirubine, et/ou à une élimination déficiente le plus souvent liée à une anomalie de la conjugaison au niveau de l'hépatocyte ou enfin à une augmentation de la réabsorption intestinale entraînant un ictère cutané muqueux et conjonctivale et une hyper bilirubinémie. La connaissance du métabolisme de la bilirubine est importante pour rechercher l'étiologie d'une HB. Cependant, il est possible qu'aucune étiologie ne soit retrouvée. (3)

1/ Formation de la bilirubine.

En période néonatale, il y a accumulation de bilirubine ; en effet, les globules rouges du nouveau-né ont une demi-vie plus courte l'hème oxygénase secrété est très actif. (6)

La production de bilirubine (pour 90%) provient du catabolisme de l'hème, celui-ci étant le seul substrat possible. L'hème présent au sein de l'hémoglobine et d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes, les catalases, les peroxydases. La destruction de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes sénescents circulants est responsable d'environ 75% de la production journalière de bilirubine du nouveau né. Les autres sources de production sont d'une part le catabolisme de l'hème libre et de l'hème contenu dans les autres hémoprotéines et d'autre part la lyse d'érythroblastes ou d'érythrocytes non sénescents. (6,7)

Le nouveau-né à terme synthétise environ 8,5 mg de bilirubine/Kg/jr, ce qui correspond à plus du double de la production journalière de bilirubine d'un adulte. La dégradation de l'hème a lieu au niveau du réticulum endoplasmique des tissus réticulo-endothéliaux (rate, foie et moelle osseuse) mais aussi dans d'autres tissus. Son oxydation est catalysée par l'hème-oxygénase et produit de la biliverdine qui est elle même réduite par la biliverdine-réductase pour Synthétiser la bilirubine L'hème-oxygénase est huit fois plus concentrée dans le foie du nouveau-né que dans celui de l'adulte .Elle est stimulée par le jeûne, le stress et certaines toxines. (31)

L'hémolyse physiologique (turn-over des globules rouges) est chez le nouveau-né deux fois plus élevée qu'aux autres âges de la vie Dans toutes les situations aggravant l'hémolyse (maladies hémolytiques néonatales immunologiques, rhésus, ABO, ou constitutionnelles telle que le déficit en G6PD) cette production est accrue et les ictères sont souvent intenses. (62)

La synthèse importante de bilirubine chez le nouveau-né est en partie expliquée par une durée de vie plus courte des érythrocytes fœtaux (88 jours), une masse de globules rouges élevée par rapport au poids de l'enfant, et une production de bilirubine non érythrocytaire non négligeable (6)

2/ Transport et conjugaison de la bilirubine.

Au cours de son cheminement vers le foie, la bilirubine peut se lier aux membranes des cellules muqueuses ou cutanées et provoquer l'ictère cutané muqueux. Puis la bilirubine est captée avidement par les protéines de surface de l'hépatocyte et se lie à des transporteurs intracellulaires dont la ligandine (ou protéines Y ou Z) (25)

La ligandine est faiblement synthétisée au cours de la vie fœtale, sa synthèse augmente au cours des premiers jours de vie, elle est inductible par le phénobarbital. La bilirubine est transportée jusqu'au réticulum endoplasmique où a lieu la conjugaison à l'acide uridine-diphospho-glucuronosyl (UDPG), catalysée par l'UDPG transférase (UDPGT). La synthèse de l'UDPGT est déterminée par un gène localisé sur le chromosome 2 (locus 2q37). (17) Ce gène est composé de 4 exons communs, de 13 exons variables (A1 à A13) et d'un promoteur qui régule son expression. La complexité de cette carte génomique peut expliquer en parti la fréquence des ictères néonataux d'origine indéterminée, par exemple on a mis en évidence des mutations de l'exon A1 et du promoteur qui peut affecter la conjugaison de la bilirubine, c'est le cas de la maladie de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar. (34)

Pendant la période fœtale, entre 17 et 30 SA, l'activité de l'UDPGT au niveau du foie est seulement à 0,1% des valeurs de l'adulte et cette activité augmente à 1% entre 30 et 40 SA. D'où l'utilisation du passage transplacentaire comme voie prédominante de l'élimination de la bilirubine. A la naissance l'activité de l'UDPGT s'accroît au cours des premières semaines de vie pour atteindre une activité identique à celle de l'adulte entre 6 et 14 semaines d'âge post-natal. (8)

3/ Excrétion et réabsorption de la bilirubine.

Chez l'adulte, la bilirubine conjuguée est réduite en stercobiline et en urobiline par des bactéries intestinales, une faible fraction est hydrolysée en BNC puis est réabsorbée dans la circulation portale. Chez le nouveau-né, l'intestin est quasiment stérile et la réduction de la bilirubine en stercobiline ne peut se faire. La BNC est réabsorbée et intègre le cycle entéro -hépatique Le méconium contient d'importantes quantités de bilirubine qui peuvent être réabsorbées si l'élimination méconiale est retardée. (8,9)

4/ Rôle antioxydant de la bilirubine.

Malgré sa potentielle toxicité, la bilirubine peut avoir un rôle physiologique important et bénéfique: en effet, au cours d'un stress oxydatif dans un contexte d'infection, d'hypoxie ou d'ischémie, l'environnement cellulaire est exposé à une importante concentration de radicaux libres qui sont captés par la bilirubine, celle-ci s'oxyde et se transforme en biliverdine. Chez le nouveau-né, il semble qu'il existe une relation positive entre le taux de bilirubinémie et l'activité antioxydante. La bilirubinémie de nouveau-nés malades atteints d'insuffisance cardiaque ou de sepsis est plus basse que celle des enfants sains, suggérant que de la bilirubine est consommée pour faire face au stress oxydatif. (10,11)

5/ Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine.

La toxicité neurologique de la bilirubine, substance potentiellement mortelle, est décrite depuis la fin du XIX^{ème} siècle. En situation physiologique, il existe un taux de bilirubine intracellulaire bas. Mais en cas d'augmentation de sa biodisponibilité la bilirubine exerce sa toxicité en altérant certaines fonctions vitales de la cellule aboutissant à une apoptose ou une nécrose cellulaire (39)

5-1/Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau :

Lors d'une HB, la bilirubine diffuse dans le cerveau mais sa concentration dans le LCR et au niveau des cellules cérébrales est limitée par un retour actif de la bilirubine vers le plasma grâce à des protéines spécifiques de transport. Ces mécanismes en situation physiologique protègent le cerveau de l'HB. Cependant dans certaines situations, ils sont dépassés. (13,14)

Une analyse génétique des protéines de transport a été menée par Huang et al qui ont mis en évidence différents variantes géniques de ces protéines. Cela peut expliquer en partie la susceptibilité interindividuelle à la bilirubine. L'inhibition de ces protéines par des médicaments est aussi possible. En effet, la ceftriaxone, l'érythromycine, la rifampicine, le vérapamil et le propranolol ont été identifiés comme inhibant l'action des glycoprotéines-P provoquant une augmentation des concentrations intracérébrales de bilirubine (20)

5-2/Concept de la bilirubine libre :

Chez un nouveau-né malade, la capacité de liaison de l'albumine est plus basse que chez un nouveau-né sain, et le taux d'albumine plasmatique est souvent plus bas, il en résulte une capacité de liaison beaucoup plus faible. D'autres facteurs tel que l'administration d'acides gras, le pH, l'administration de certains médicaments ont été incriminés pour affecter la liaison de la bilirubine à l'albumine. (51) Certains médicaments ayant une forte affinité pour l'albumine peuvent entrer en compétition avec le site de fixation de la bilirubine à l'albumine.

Robertson et al ont étudié les effets de nombreux médicaments utilisés en néonatalogie sur le déplacement de la bilirubine liée à l'albumine(47). Les médicaments considérés comme dangereux sont ceux qui augmentent de plus de 20% la concentration de bilirubine libre. La liste de ces médicaments comprend plusieurs antibiotiques de la famille des bêta-lactamines dont la ceftriaxone qui est remplacée en pratique par le cefotaxime, et d'autres antibiotiques de la famille des sulfamides qui sont peu utilisés en néonatalogie.(60)

5-3/ Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité :

- La bilirubine libre a un effet toxique direct sur le système nerveux et interfère avec différentes fonctions vitales de la cellule. Tout d'abord, elle est à l'origine d'une altération de la régulation des flux calciques qui provoquent un œdème cellulaire et une accumulation intracellulaire de calcium, mais aussi de sodium et de chlore qui peuvent déclencher les mécanismes d'apoptose ou provoquer une nécrose cellulaire(44)

IV- Complications

1/Facteurs de risques/ et aggravants

-Des situations particulières peuvent aggraver le risque d'hyper bilirubinémie à la période néonatale qui représente un danger pour le cerveau des nouveau-nés car elle peut entraîner une encéphalopathie hyperbilirubinémique qui est à l'origine de l'ictère nucléaire.

1-1 .Facteurs qui augmentent le taux de bilirubine libre (non liée à l'albumine) dans le sang.

La liaison albumine bilirubine est défavorablement influencée par certains facteurs. De nombreuses substances interfèrent dans cette liaison par un mécanisme de compétition : les acides gras libres (qui augmentent

en cas d'hypothermie), les diurétiques (furosémide) et le diazépam. (49)

1-2. Facteurs qui altèrent la perméabilité hemo-encéphalique

Dans les circonstances normales seule la bilirubine non liée à l'albumine pénètre dans le cerveau .Par contre quand la barrière hemo-encéphalique est altérée, aussi bien l'albumine que la bilirubine libre pénètrent dans le cerveau. (49)

- **L'anoxie, l'hypercapnie et l'hyperosmolarité** et les variations brutales de la pression artérielle ouvrent la barrière hemo-encéphalique par fragilisation des tight junctions qui augmentent la perméabilité capillaire et augmentent le dépôt de bilirubine et d'albumine au niveau du cerveau
- **L'âge postnatal:** Des études réalisées chez les nouveaux nés de cochons ont montré que la barrière hemo-encéphalique est plus perméable à la bilirubine chez les nouveaux nés âgés de moins 14 jours de vie.

1- 3. Facteurs de neuro - toxicité de la bilirubine selon l'étiologie de l'ictère

Ces facteurs sont la concentration de bilirubine dans le sang, la durée de l'exposition du cerveau à l'hyper bilirubinémie, l'hémolyse et la prématurité.(52)

- **L'hémolyse**

L'hémolyse, notamment en cas d'incompatibilité Rhésus, ABO et déficit en G6PD, est un risque important d'apparition d'ictère nucléaire. Ainsi chez le nouveau né à terme le risque est à 200mg /l de bilirubine indirecte en cas d'incompatibilité Rhésus, alors que chez le nouveau né à terme sans hémolyse le risque existe à partir de 250 mg /l de bilirubine indirecte. Ainsi les experts recommandent de traiter d'une manière plus agressive les nouveau-nés qui ont une hyper bilirubinémie due à une hémolyse. (24)

- **La concentration de bilirubine dans le sang**

L'incidence varie selon le taux de bilirubine sanguine. Le risque d'ictère nucléaire commence après un taux de bilirubine indirecte > à 180 mg /l chez le nouveau-né à terme. (12)

- **La durée de l'hyper bilirubinémie**

Une étude réalisée en Turquie sur des nouveaux nés qui avaient une hémolyse ou qui étaient nés prématurément a montré que les nouveaux nés exposés à une hyper bilirubinémie indirecte supérieure à 200 mg /l pendant 6 heures avaient un risque d'atteinte neurologique de 2,3 %, ce risque était de 18,7 % quand l'exposition était de 6 à 11 heures, et de 26 % quand cette exposition était de 12 heures et plus.

- **La prématurité**

Les prématurés ont un risque plus grand de développer un ictère nucléaire ou une encéphalopathie hyperbilirubinémique que les nouveaux à terme exposés au même niveau de bilirubinémie(16).

Autres facteurs de risque d'ictère nucléaire

Ce sont l'**acidose**, le **sepsis** et l'**hypoalbuminémie**, l'**asphyxie**, l'**hypercapnie**, l'**infection** (surtout la méningite) **hypothermie**, **hypoglycémie**, **médicaments** pouvant entrer en compétition avec la bilirubine au niveau de son site de fixation sur l'albumine) et la **perfusion de solutions hyperosmolaires**.(18)

La recherche de ces facteurs de risque est donc capitale

2/ Conséquences de la-toxicité de la bilirubine

Encéphalopathie hyperbilirubinémique (ictère nucléaire):

C'est la complication la plus redoutée de l'hyper bilirubinémie caractérisée par l'augmentation de la BNC non liée à l'albumine qui est neurotoxique et une atteinte spécifique des noyaux gris centraux. Lors des premiers jours apparaissent des signes d'encéphalopathie aiguë concomitants à l'ictère cutanéomuqueux intense qui sera suivi, dans les cas graves, à partir de la 1^o année de séquelles à type d'encéphalopathie chronique.(1)

a) Physiopathologie

Il est le résultat du dépôt sur les noyaux gris centraux de la bilirubine (liposoluble) en excès dans le plasma, entraînant une nécrose cellulaire rapide. L'hyperbilirubinémie s'accompagne d'une imprégnation jaunâtre des zones où il n'y a pas de barrière-méningée tels que les leptoméniges, l'épendyme, les plexus choroïdes et le liquide céphalorachidien, d'une imprégnation des zones où la barrière-cérébrale a été compromise tel que cela arrive dans l'encéphalopathie ischémique et hypoxique, la leuco-malacie per-ventriculaire et l'infarctus cérébral ischémique et d'une imprégnation de groupes neuronaux spécifiques tels que les noyaux gris centraux (ictère nucléaire). La toxicité de la bilirubine sur le cerveau est due à la bilirubine libre non liée à l'albumine. (13)

b) Anatomie pathologie

-Examen macroscopique : Cet examen retrouve une coloration jaunâtre caractéristique sur des sections fraîches ou congelées de l'encéphale (**Figure 2**) obtenues 7 à 10 jours après l'atteinte par l'hyperbilirubinémie. Les régions touchées sont le pallidum et le noyau hypothalamique en particulier mais également l'hippocampus de la substantia nigra. Les noyaux des paires crâniennes incluant les noyaux cochléaires, facial et oculomoteurs ainsi que certains noyaux du tronc cérébral tel la formation réticulée et le noyau olivaire inférieur ; le noyau cérébelleux particulièrement le dente et les cellules de la corne antérieure de la moelle épinière. (12,13)

-Examen microscopique : Il existe une nécrose neuronale qui est à l'origine des symptômes cliniques de l'encéphalopathie chronique. Cette nécrose se manifeste par une vacuolisation du cytoplasme, une perte de la substance de Nissl, une augmentation de la densité du noyau avec un flou de la membrane nucléaire et un aspect pycnotique du noyau neuronal. (13)

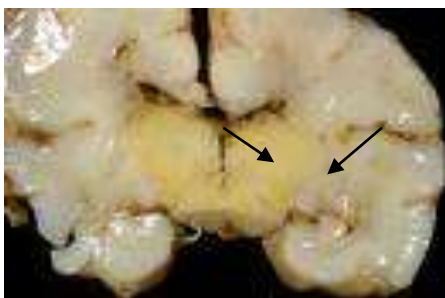


Figure 2. Image d'autopsie du cerveau d'un nouveau-né décédé à la suite d'un ictère nucléaire ; on note une coloration ictérique des noyaux gris de la base (voir flèches). (13)

Syndrome de bile épaisse:

Consiste à la transition de l'ictère mixte secondaire à une obstruction par dépôt des débris hémolytiques, se manifeste par allure pseudo-chirurgicale, tableau de choléstase, et persiste 3 à 6 semaines avant habituellement la guérison.

V/Diagnostic de l'ictère et de sa gravité

1) diagnostic

Description de l'ictère :

L'ictère peut être détecté à l'inspection par le clinicien. Son dépistage repose sur l'examen systématique du nouveau-né par l'équipe soignante de la maternité au moins 2 fois par jour. Le diagnostic est habituellement facile mais il ne permet pas de juger de l'intensité de l'ictère.

Décrit à l'origine par Kramer, l'imprégnation de la peau par la bilirubine peut être utilisée pour évaluer l'intensité de l'ictère chez le sujet de couleur blanche. L'ictère progresse selon une direction cephalo-caudale; il débute au niveau de la face et s'étend d'une manière caudale jusqu'aux extrémités.

Le nouveau-né doit être examiné à la lumière du jour dehors ou à travers des vitres d'une fenêtre. La peau doit être blanchie par une pression digitale pour analyser la couleur de la peau et des tissus sous-cutanés sous-jacents. Un guide est décrit à la (figure 03).

Il faut palper le foie, en apprécier le volume et la consistance, noter soigneusement la couleur des selles et des urines. Il faut également rechercher des signes d'hémolyse pathologique telles qu'une pâleur, une hépatosplénomégalie, une anasarque foeto-placentaire, des signes d'infection voire des signes de retentissement neurologique. Sur le plan biologique, en plus de la mesure de la concentration de la bilirubine non liée dans le plasma, on peut mesurer aussi le rapport molaire bilirubine albumine.

Il faut apprécier la gravité qui peut être difficile mais il faut néanmoins garder à l'esprit l'existence de situations à risque qu'il faut s'efforcer de prévenir et d'anticiper. Il est important de noter le rôle aggravant d'un jeûne prolongé en période néonatale.

Certains nouveau-nés sont plus à risque d'ictère et en particulier d'ictère sévère et/ou précoce et/ou prolongé :

En cas d'incompatibilité ABO, Rhésus, antécédents familiaux d'ictère, de maladie hémolytique familiale, de splénectomie...Prématurité < 37 SA, hypotrophie

Tout facteur entraînant une augmentation de la charge en hémoglobine dégradée (résorption d'hématome, polyglobulie...) Tout facteur de stress (anoxo ischémie, infection materno-fœtale...), Nouveau-né de mère diabétique.

Sur le plan neurosensoriel, le nouveau-né ictérique peut présenter des manifestations telles que troubles du comportement, à type de somnolence, hypotonie, troubles alimentaires, ou altérations électrophysiologiques (altération des potentiels évoqués auditifs). Ce tableau justifiera un suivi au long court pour s'assurer de la réversibilité des anomalies constatées (Les effets de l'hyperbilirubinémie sur l'audition semblent réversibles).

Au maximum, le tableau neurologique évoque un ictère nucléaire avec convulsions, opisthotonos, troubles neurovégétatifs, fièvre. Le pronostic est réservé (10% de mortalité, 70% de séquelles), les lésions étant irréversibles (surdité, retard psychomoteur, hypertonie...).

Tout nouveau né qui a une coloration jaune de la peau qui touche les membres supérieurs à partir des épaules ou les membres inférieurs à partir du bassin nécessite un prélèvement pour dosage de la bilirubine sanguine. Cette évaluation visuelle n'est pas fiable chez l'enfant de peau noire et après photothérapie. L'évaluation clinique cephalo-caudale d'un ictère dermique est un instrument utile mais peu fiable quand le taux de bilirubine dépasse 120 mg /l (205 µmo/l).

Le diagnostic clinique de l'ictère est facile quand il est assez intense (figure 5) mais plus difficile en cas de peau noire, quand on examine à la lumière artificielle et en cas d'anémie importante. Les selles et les urines sont normalement colorés.



<u>Surface du corps</u>	<u>Niveaux de bilirubine indirecte dans le sang</u>
Face	40 a 60 mg /l (1)
Thorax et partie supérieure de l'abdomen	80 a 100 mg /l (2)
Partie inférieure de l'abdomen et bassin	120 a 140 mg /l (3)
Membres supérieurs et inférieurs	150 a 180 mg /l (4)
Paumes des mains et plantes des pieds	150 a 200 mg /l (5)

Figure 3. Guide d'évaluation clinique de l'ictère du nouveau-né (Kramer)



Nouveaux-nés ictériques

2) Etude clinique de l'encéphalopathie hyperbilirubinémique

C'est la complication la plus redoutée de l'hyperbilirubinémie, elle se manifeste en général par une coloration jaunâtre intense et généralisée des téguments qui est associée à des signes neurologiques. Lors des premiers jours apparaissent des signes d'encéphalopathie aigüe concomitants à l'ictère cutanéomuqueux intense qui sera suivi, dans les cas graves, à partir de la 1^o année de séquelles à type d'encéphalopathie chronique.

• L'encéphalopathie aigüe

Elle comprend 3 phases

1^o phase : (lors des premiers jours) elle est marquée par une stupeur, une hypotonie et une succion faible

2^o phase : apparaît une hypertonie (Avec attitude en opistotonos) (Figure 4) .Tous les enfants qui présentent ce signe développeront plus tard une encéphalopathie chronique.

3^o phase : (après une semaine) Cette phase est marquée par une disparition de l'hypertonie, paralysie du regard vers le haut, des crises oculogyres hypertoniques une respiration périodique apparaît à la phase terminal 4% des nouveaux nés atteints meurent pendant la phase aigüe au USA



Opisthotonos : ictère nucléaire

Figure 4. Ictère nucléaire avec attitude en opistotonos (3)

• Encéphalopathie chronique

Lors de la première année : on retrouve des difficultés alimentaires, cri strident, hypotonie avec ROT normaux. Faible dextérité motrice avec retard de la marche qui peut n'apparaître que vers l'âge de 5 ans.

Après la première année de vie, les principaux signes sont des désordres extrapyramidaux (mouvements athétosiques, tremblement, dysarthrie) Hypoacousie ou surdité (due à l'atteinte des noyaux cochléaire dans le tronc cérébral) et des anomalies du regard (limitation du regard vers le haut) (21)

• Diagnostic de l'encéphalopathie hyperbilirubinémique

Le diagnostic est porté sur la Clinique, le taux de bilirubine indirect et peut être confirmé actuellement par la résonance magnétique.

Sur l'imagerie par résonance magnétique (figure 5) qui montre une augmentation de l'intensité du signal au niveau du pallidum (\pm putamen \pm thalamus) sur les images T1 et T2

• **EVOLUTION:**

Décès, séquelles neurologiques et sensorielle

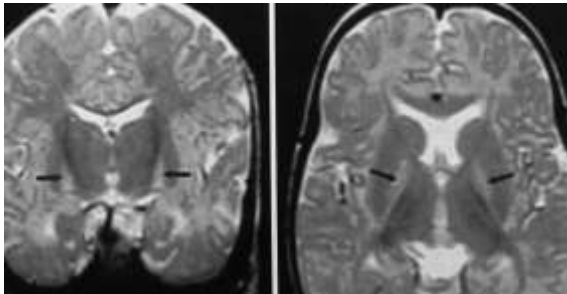


Figure 5. Images D'IRM cérébrale chez un nouveau-né atteint

d'ictère nucléaire. Noter les anomalies symétriques et bilatérales de signal à haute intensité sur les zones du pallidum (\pm putamen \pm thalamus) (voir flèches)

3) Diagnostic biologique de l'hyper bilirubinémie

L'évaluation biologique de l'ictère s'impose dans les cas suivants : (38)

- Devant une estimation élevée du taux de bilirubine au bilirubinomètre transcutané (tableau 1)
- Allo immunisation maternelle connue
- Antécédent d'hyper bilirubinémie dans la fratrie, en particulier un déficit en G 6 PD
- Ictère accompagné de signes d'hémolyses, d'une infection suspectée ou prouvée; d'antécédents de souffrance fœtale ou d'expulsion difficile (anoxie périnatale); de signes neurologiques d'ictère nucléaire à la phase aiguë ou d'une altération de l'état général; d'une décoloration des selles ou du méconium, d'hépatomégalie.
- Devant la sortie précoce si le taux de bilirubine est estimé à plus de 230 $\mu\text{mol/l}$ (135mg).

Bilan systématique à réaliser devant tout ictère pathologique

- Taux de bilirubine sanguine totale et directe
- Groupage ABO et Rhésus de la mère et de l'enfant.
- Test de Coombs direct
- FNS et frottis sanguin pour la morphologie des globules rouges, taux de réticulocytes
- Glucose-6-phosphate déshydrogénase selon origine ethnique ou géographique, ou si faible réponse à la photothérapie
- Recherche de sucres réducteurs dans les urines
- Si facteurs de risque infectieux réaliser hémoculture, étude cyto bactériologique des urines, ponction lombaire, CRP

Age (heures)	Estimation en umol/l	Estimation en mg/l
12	≥ 100	≥ 60
18	≥ 120	≥ 70
24	≥ 140	≥ 80
30	≥ 160	≥ 95
36	≥ 180	≥ 105
42	≥ 200	≥ 120
48	≥ 220	≥ 130
>48	≥ 240	≥ 140

Tableau 1 : Indications d'une évaluation biologique de l'ictère chez le nouveau-né à terme ou près terme en fonction de l'estimation du taux de bilirubine par le bilirubinomètre transcutané

3-1/Bilirubine plasmatique:

Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour diagnostiquer l'ictère et sa sévérité et sur lequel repose la décision thérapeutique. Il se base sur le dosage de la bilirubine et ses composants (bilirubine totale, directe et indirecte) au laboratoire par la méthode de diazotation. Le sérum prélevé doit être conservé de la lumière jusqu' au dosage. Le dosage de bilirubine standard ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine.

Le prélèvement sanguin peut se faire au niveau de la veine .L'échantillon capillaire est également valable.

On dit qu'il y'a une hyper bilirubinémie libre pathologique lorsque le taux est :

- Supérieur à 10% du poids du corps pour un nouveau né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500.
- Supérieur à 250 mmol/l pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500

A coté du dosage du taux total de la bilirubine, celui de la bilirubine non liée à l'albumine par une technique à la peroxydase; on peut ainsi juger de la sévérité de l'hypérbilirubinémie et discuter l'administration de l'albumine. Il faut cependant savoir que plusieurs facteurs sont susceptibles d'augmenter le taux de bilirubine libre comme l'hypoalbuminémie, l'acidose, l'hypoxie, l'hypothermie, et certains antibiotiques comme l'oxaciline et la gentamycine.(61,44)

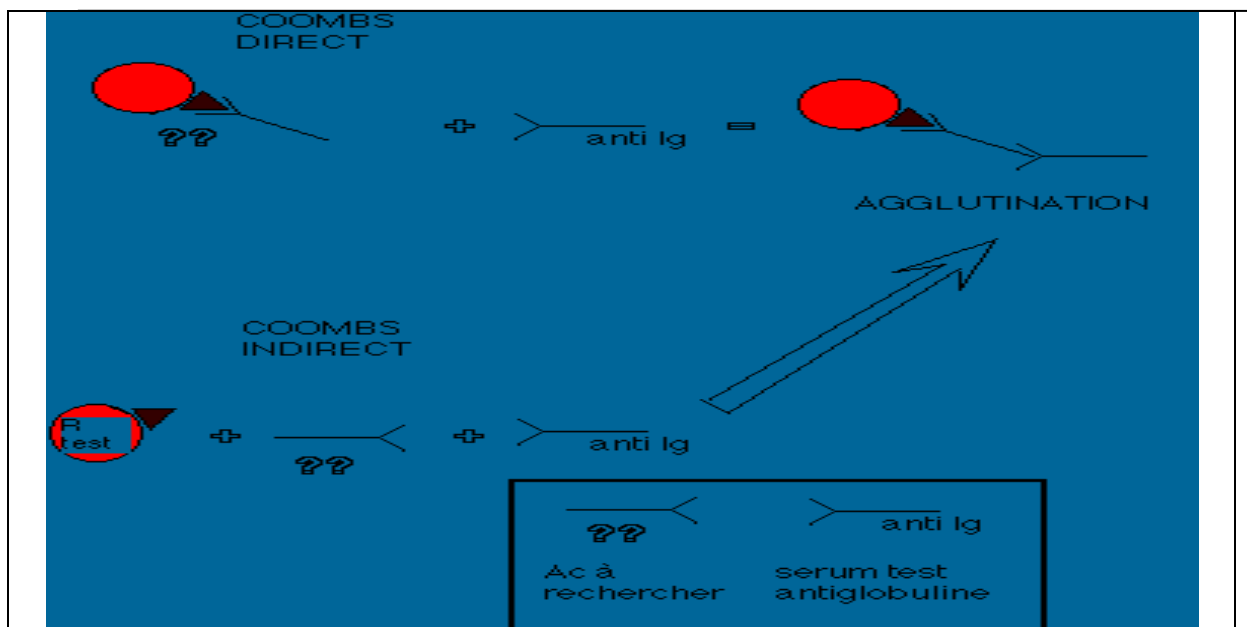
3-2/ Test de coombs direct:

Les globules rouges ayant fixé des anticorps sont agglutinés par un sérum anti globine humaine, ceci permet de mettre en évidence des anticorps immuns d'origine maternelle circulant dans le sang du nouveau né et fixés sur ces hématies. Ce test a une valeur diagnostique fondamentale: il affirme l'incompatibilité foëto-maternelle rhésus.

La négativité habituelle de ce test est expliquée par des sites antigéniques réactionnaires peu nombreux et situés à de grandes distances les uns des autres fixant ainsi peu d'anticorps Immunoglobulines G.(54)

3-3/ Test de coombs indirect:

Il consiste à mettre des globules rouges rhésus positif, en contact avec le sérum de la mère rhésus négatif. Si la mère est immunisée, les globules rouges rhésus positif se chargent en anticorps. La réaction est révélée par une agglutination en présence d'un sérum anti globuline. (54)



3-4/ Hémogramme

-L'anémie est souvent présente, mais elle est souvent masquée par l'ictère.

-L'hémogramme Oriente aussi vers l'origine infectieuse de l'ictère.

3-5/ C-Réactive Protéine :

Pour le diagnostic de l'origine infectieuse de l'ictère

D'autres examens sanguins sont aussi essentiels dans le diagnostic étiologique de l'ictère à savoir :

- ECBU
- Hémocultures
- Sérologies
- Albuminémie
- Ponction lombaire
- Fonctions hypophysaire

4/Radiologie:

Pour le complément de la prise en charge diagnostic:

- Radiographie thoraco-abdominale
- Echographie abdominale

5/ Dosage par La bilirubinométrie transcutanée



Ce dosage peut permettre de suivre un ictère modéré à la maternité, il n'est pas fiable pour mesurer la bilirubinémie après une photothérapie ou quand le taux de bilirubine en transcutanée dépasse 150 mg /l. Il existe 2 modèles d'appareils qui sont le plus souvent utilisés actuellement et qui sont :

- **Le bilirubinomètre Minolta (Minolta Air shields jaundice meter)** notamment le dernier modèle (JM103) donne des taux de bilirubine qui correspondent fermement avec les taux de bilirubine sanguine .La mesure de la bilirubine se fait avec cet appareil dans le tissus sous-cutané profond et permet ainsi de diminuer l'influence de certains pigments tels que la mélanine et l'hémoglobine. (29)
- **Le bilirubinomètre BiliCheck (Resironics, mareyya GA)** permet également une corrélation étroite entre avec les taux de bilirubine sanguine.

La mesure de la bilirubine transcutanée est moins précise chez les prématurés d'âge gestationnel < à 30 semaines de tel sorte qu'on se pose la question sur l'utilité des ces mesures chez ce type de nouveau-nés. (29)



Photo du bilirubinomètre transcutané Bilichek



Bilirubinomètre JM-103

VI/DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique repose sur les éléments suivants :

Anamnestiques

-antécédents familiaux de maladie hémolytique, hépatique, origine ethnique

Cliniques:

-Condition de la naissance et facteurs de risque (prématurité, hypotrophie, hématomes ...)

-Age de début d'apparition de l'ictère

-Coloration des urines et des selles

-Recherche d'une hépatomégalie, splénomégalie

-Existence de signe d'anémie, d'infection

-Type d'alimentation

Biologiques

-Groupage et coombs direct

-Bilirubinémie directe, totale

-Numération sanguine

-Dosage de la G6PD

2. Etiologies

A/Ictère a bilirubine indirect

1 / Les ictères hémolytiques

L'anémie hémolytique est fréquente à la période néonatale et due à plusieurs causes .L'hémolyse néonatale s'accompagne presque toujours d'un taux de bilirubine supérieur à 100 mg /L (170 μ mol /L).En général l'hémolyse est détectée lors de l'investigation d' un ictère durant la première semaine de vie, cependant elle peut être détectée plus tard si le patient ne consulte pas lors des premiers jours de vie(43)

1.1/ Les ictères par incompatibilité fœto-maternelles:

Ces ictères sont dus à une allo immunisation qui est due au passage d'érythrocytes fœtaux dans la circulation sanguine maternelle où ils vont stimuler la production d'anticorps de type IgG lesquels vont retourner dans la circulation fœtale où ils vont attaquer les antigènes D à la surface des hématies .L'incidence des manifestations cliniques de l'allo immunisation dépend du type d'incompatibilité dans les groupes sanguins entre la mère et le fœtus.(52)

• La Maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus D:

-C'est la cause la plus fréquente d'hémolyse sévère de la période néonatale et anténatale. L'incidence de cette maladie dépend de la prévalence de l'antigène D dans une population .La prévalence de l'antigène D est proche de zéro chez les japonais et les chinois et de 5,5 % chez les afro-américains et de 15 % chez les blancs américains. La sévérité de cette maladie est variable, sans diagnostic anténatal et traitement, la mortalité périnatale est de 17,5 % et la mortinatalité de 14 % .Chez une femme de groupe Rhésus négatif immunisée cette maladie devient plus en plus sévère lors des grossesses ultérieures. (13)

-L'entrée des érythrocytes dans la circulation maternelle est la cause de l'iso immunisation Rhésus .0,05 ml à 1 ml de sang fœtal, surtout s'il est transféré d'une manière répétée suffit à produire l'immunisation. Cette immunisation est plus fréquente en cas de grossesse compliquée (toxémie gravidique, césarienne, extraction manuelle du placenta car des ces circonstance les transfusions fœto-maternelles sont plus fréquentes et plus volumineuses).On estime que 1% des femmes s'immunisent lors de la 1° grossesse portant un fœtus de groupe Rhésus positif ,7,5 % de ces femmes s'immunisent dans les 6 mois après l'accouchement d'un nouveau né de groupe Rhésus Positif ,et 7,5 % s'immunisent durant la prochaine grossesse si leur fœtus est Rhésus positif .

-Le transfert des anticorps anti D, de type IgG, est responsable des manifestations cliniques .Le rythme de destruction des érythrocytes est proportionnel au taux d'anticorps fixés sur les hématies fœtales .Quand le taux d'anticorps est très élevé, les hématies fœtales sont détruites par hémolyse intra-vasculaire et par séquestration splénique. (62)

-Avant l'accouchement, le principal danger est représenté par une anémie sévère chez le fœtus et après la naissance le nouveau ne est exposé au risque de l'hyper bilirubinémie indirecte. In utéro le fœtus répond à l'augmentation de destruction des érythrocytes par une augmentation des réticulocytes et des érythroblastes dans le sang fœtal .Cette augmentation de la demande en érythrocytes s'accompagne d'une érythropoïèse extra médullaire dans la rate, le foie et le poumon qui entraîne une hépato splénomégalie --- Dans les cas les plus sévères apparait un hydrops foetalis (œdème généralises ,épanchement pleuraux ,et ascite).

-Manifestations cliniques

Les principaux signes cliniques de la maladie chez le nouveau né sont l'ictère, la pâleur et l'hépatosplénomégalie. L'ictère ne devient évident que lors des 24 premières heures de vie souvent dès la 4^e-5^e heure de vie et sera maximal vers le 4^e-5^e jour de vie. Le degré d'anémie reflète la sévérité du processus hémolytique et la capacité de compensation de cette anémie par l'augmentation du taux des réticulocytes. (50)

Une anémie néonatale tardive peut se voir dans l'iso immunisation Rhésus dans 2 cas :

1-quand le nouveau né n'est pas assez jaune à la naissance pour nécessiter une exsanguino-transfusion. Car la photothérapie contrôle l'hyper bilirubinémie mais pas l'hémolyse qui va se poursuivre.

2-le 2^e cas se voit chez les nouveaux nés qui ont déjà subit une exsanguino-transfusion et chez qui le taux d'hémoglobine va atteindre 5 à 6 g/100 ml vers la 4^e à la 6^e semaine de vie. Ceci est du à la présence résiduelle d' anticorps la circulation du nouveau né qui ont alors détruit les hématies Rhésus anti D dans positive résiduelles et les érythrocytes Rhésus positif nouvellement formés, cette anémie peut se corriger spontanément au bout 6 à 8 semaines.(36)

Dans les formes graves un purpura pétéchiale du à une thrombopénie et à des troubles de la coagulation. Ces anomalies peuvent être dues à une CIVD ou à un défaut de synthèse des facteurs vitamine K dépendants.

-Biologie

La mère est de groupe Rhésus négatif et l'enfant de groupe Rhésus positif L'hémoglobine est souvent inférieur à 13 g /100 ml dans le sang du cordon, le taux de réticulocytes et d'érythroblastes est élevé souvent supérieur à 6 % et peut atteindre 30 à 40 %. Au frottis sanguin on retrouve des érythroblastes associés à une anisocytose et une polychromophilie mais pas de sphérocytes .**Le test de Coombs directe est positif** et indique la présence d'anticorps de type IG G fixés sur les hématies du nouveau .Un faux groupage rhésus négatif peut se voir chez le nouveau né en raison du blocage des sites antigène D de l'érythrocyte par les anticorps anti D qui vont empêcher lors du groupage au laboratoire la réaction de l'antigène au réactif anti D utilisé pour déterminer le Rhésus du nouveau-né atteint.(36)

• L'Incompatibilité ABO

-C'est la plus fréquente des incompatibilités anti-érythrocytaires ; 15 à 20 % des grossesses sont en situation d'incompatibilité ABO et une immunisation est mise en évidence dans 3 % des cas. Elle est due à l'action des anticorps anti A ou B sur les hématies fœtales de groupe correspondant. L'incompatibilité ABO s'accompagne le plus souvent d'une hémolyse modérée et plus rarement d'une hémolyse sévère.

-Les anticorps anti **A** et anti **B** qui sont retrouvés sont de type **Ig M**, **Ig A** et **Ig G** mais seuls les **Ig G** traversent le placenta et sont responsables de l'apparition de la maladie. La mère s'immunise par la stimulation continue par des substances A et B qui existent dans certains aliments et des bactéries gram négatif donnant des infections asymptomatiques(47)

- L'incompatibilité ABO survient chez les mères qui ont des titres élevés d'anticorps anti A et anti B. Les sites des antigènes anti A et anti B sont peu nombreux sur les érythrocytes des nouveau-nés ce qui explique la faible réaction du test de Coombs direct.

- Le diagnostic de l'incompatibilité ABO est souvent difficile et nécessite l'exclusion des autres causes d'hyper bilirubinémie .Le diagnostic est suspecté devant un ictère où la mère est de groupe O et le nouveau né de groupe A (dans 95 % des cas) ou B (plus rarement).

- Un ictère précoce qui apparait dans les 24 premières heures de vie est particulièrement caractéristique de l'incompatibilité ABO. Le test de Coombs est souvent négatif ou faiblement positif

-Le test de Coombs est positif dans 33% des cas .Dans 2/3 des cas le test d'élution des anticorps démontre des anticorps anti-A et anti-B sur la surface des érythrocytes .Cependant le test de Coombs et le test d'élution des anticorps ne sont pas spécifiques de la maladie et peuvent être positif dans d'autres maladies. (15, 44,20)

Ainsi le diagnostic peut être fortement suspecté dans les cas suivants :

- En cas d'hyper bilirubinémie indirecte
- ictère précoce apparu lors des 24 premières heures de vie
- Mère de groupe O et enfant de groupe A ou B
- augmentation du nombre de sphérocytes dans le sang
- Augmentation du taux de réticulocytes et augmentation de la concentration de la carboxyhémoglobine.
- Présences d'anticorps anti A ou anti B dans le plasma ou le sérum du cordon ombilical.
- l'incompatibilité ABO peut être suspectée par la présence de sphérocytes au frottis notamment par la méthode tridimensionnelle sur des hématies fixées par la glutaraldéhyde
- Le traitement vise la prévention de l'hyper bilirubinémie par la photothérapie qui réduit le nombre d'exsanguino-transfusions .La photothérapie prophylactique peut être bénéfique si le taux de bilirubine indirecte est égale ou supérieur à 40 mg /l dans le sang du cordon.

• L'Incompatibilité de sous -groupe

-Elles sont relativement rares .Les principaux anticorps retrouvés sont anti E, les anti-c et les anti-k(Kell).Les anticorps anti Kell peuvent entrainer une maladie hémolytique sévère chez les nouveaux nés ainsi qu'un hydrops foetalis et la mort in utéro.Ces anticorps sont connus pour inhiber l'érythropoïèse foétale .

Ainsi il est recommandé que toutes les mères enceintes doivent une détermination de sous groupes avant la 34^e semaine. Le test de Coombs directe est souvent positif dans les Incompatibilité de sous groupes.(52)

1.2/ Les anémies hémolytiques constitutionnelles

• Les anomalies de la membrane

Toutes les anomalies de la membrane érythrocytaire peuvent s'exprimer dès la naissance.

• La Sphérocytose héréditaire

-La sphérocytose héréditaire est la plus fréquente des anomalies de la membrane érythrocytaire. Elle peut se rencontrer dans toutes les ethnies, mais elle est plus fréquente en Europe du Nord, avec une incidence estimée à 1 pour 2 à 5 000 naissances. Quelle que soit la protéine déficitaire au niveau de la membrane, elle aboutit à une déstabilisation de la bicouche lipidique qui se désolidarise du cytosquelette, avec comme conséquence une perte de matériel membranaire sous forme de microvésicules. Il en résulte une diminution de la surface du globule rouge et une déshydratation cellulaire. Les cellules ainsi sphérisées deviennent moins déformables et sont facilement séquestrés puis détruits au niveau de la rate. (4)

-Le mode de transmission est dominant dans 75 % des cas. Pour les 25 % restants le mode de transmission est soit autosomique récessif ou du à une mutation de novo.

-Les manifestations cliniques classiques, à savoir l'anémie, l'ictère et la splénomégalie ont une cinétique d'apparition asynchrone en période néonatale.(4)

- L'ictère néonatal paraît être la manifestation clinique la plus constante et la plus précoce. Il est rencontré dans 80 % des cas, et peut imposer une photothérapie, voire une exsanguino-transfusion.

- L'anémie est rarement présente à la naissance. Environ 60 % des enfants naissent avec un taux d'hémoglobine normal. On assiste à une chute rapide de celui-ci, avec des valeurs inférieures à la normale dès le 5^e jour de vie et souvent inférieures à 8 g/dl à la fin du premier mois de vie. Parallèlement, la réticulocytose, élevée les premiers jours, devient rapidement insuffisante, et reste sous la barre des 200 109/L durant plusieurs semaines, voire moins. (13,4)

-La splénomégalie est absente à la naissance. Elle apparait en moyenne vers la 5^e semaine de vie.

-Le diagnostic de sphérocytose héréditaire peut aisément être fait à la naissance : L'examen du frottis sanguin révèle la présence de sphérocytes. L'étude des indices érythrocytaires, à l'aide de certains automates, révèle l'existence d'une déshydratation cellulaire en signalant un excès de cellules hyperdenses.

-La mise en évidence d'une diminution de la résistance osmotique aux solutions hypotoniques témoigne d'une diminution du rapport surface/volume. Cependant, la résistance osmotique peut être normale dans 30 % des cas. (21)

-Enfin, l'ektacytométrie en gradient osmolaire permet de faire le diagnostic dans tous les cas. Il convient toutefois d'éliminer une incompatibilité ABO, autre situation générant la présence de sphérocytes, (4)

- **L'Elliptocytose héréditaire**

-Sa fréquence est moins élevée en Europe, mais très élevée dans certaines régions d'Afrique équatoriale.

-Le mode de transmission est autosomique dominant. (4)

- **La Poïkilocytose héréditaire**

-L'anomalie membranaire entraîne une telle fragilisation du cytosquelette que les globules rouges se fragmentent dans la circulation. Les enfants naissent souvent à terme avec un taux d'hémoglobine normal.

Le taux d'hémoglobine chute rapidement et une ou plusieurs transfusions sont nécessaires. L'examen du frottis révèle une poïkilocytose importante, avec présence de schizocytes, microcytes, sphérocytes, Elliptocytose et micro-Elliptocytose. (28)

- **La Stomatocytose héréditaire**

-Les stomatocytoses héréditaires sont des maladies rares de la perméabilité membranaire aux cations Na⁺ et K⁺. Elles sont identifiées par la présence de stomatocytes sur le frottis sanguin.

-C'est la forme avec hyperhydratation des hématies qui est d'ailleurs très rare qui est responsable d'une anémie hémolytique sévère, s'exprimant dès les premiers jours de vie, et qui persiste la vie durant. Le mode de transmission est autosomique dominant.(28)

- **Les enzymopathies**

Le Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) :

-La **G6PD** est une enzyme intervenant dans la glycolyse. Elle catalyse la transformation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconate. Parallèlement, cette réaction réduit le nicotinamide adénine di nucléotide phosphate (NADP) en NADPH, agent antioxydant qui permet à l'érythrocyte de faire face aux agressions oxydatives (toxiques, infectieuses...).Le gène codant pour la G6PD est situé sur le chromosome X. Le déficit s'exprime complètement chez les garçons homozygotes et les filles homozygotes. (4)

-Un déficit en G6PD est suspecté devant un ictère néonatal survenant chez un enfant, en particulier un garçon, originaire d'Afrique, du Sud-est asiatique ou du bassin méditerranéen. L'apparition est assez tardive entre le 3^e et le 5^e jour de vie. Une anémie régénérative d'intensité variable peut cependant accompagner cet ictère. Des facteurs favorisent l'hémolyse, tels qu'une infection néonatale ou une hypoglycémie et une acidose. Occasionnellement, l'anémie et l'ictère sont précoces si la mère a pris des produits oxydants en fin de grossesse. Enfin, le dosage enzymatique révèle une activité réduite en G6PD.

Un résultat normal en période de régénération, lorsque le taux des réticulocytes est élevé, ne permet pas d'éliminer le diagnostic de déficit en G6PD, car l'activité enzymatique est plus élevée dans les cellules immatures. (15,4)

Le Déficit en pyruvate kinase (PK):

-Le déficit en PK est la plus fréquente des enzymopathies touchant les métabolismes générateurs d'adénosine triphosphate (ATP), tels que ceux de la dernière étape de la glycolyse, et peut se rencontrer partout dans le monde avec une fréquence plus grande en Europe du Nord. Le mode de transmission est autosomique récessif. Les nouveau-nés atteints sont généralement hétérozygotes composés avec deux allèles mutés et peuvent présenter une anémie d'intensité variable s'accompagnant d'un ictère nécessitant parfois une exsanguino-transfusion. (40)

La mesure de l'activité de l'enzyme permet d'affirmer le diagnostic

Les Autres déficits enzymatiques

-Les autres déficits enzymatiques érythrocytaires sont beaucoup plus rares, excepté le déficit en Triose phosphate isomérase qui se manifeste peu à la naissance.(22)

Les hémoglobinopathies :

-Certaines thalassémies peuvent se voir à cet âge et disparaître ensuite, par exemple celles concernant les chaînes α . Au contraire, elles peuvent ne pas être apparentes à la naissance et se manifester plus tard, vers l'âge de 2 à 3 mois, comme celles concernant les chaînes β . Enfin, pour les chaînes α , la situation est similaire à la naissance et plus tard. La β -thalassémie ne se manifeste pas à la naissance.(70)

2/ Les Ictères non hémolytiques

2.1/ L'ictère physiologique du nouveau né

-C'est un ictère nu qui apparaît en général entre la 24^e heure à la 72^e heure de vie qui atteint un pic maximum vers de 4^e-5^e jours de vie chez le nouveau-né à terme et le 7^e jour de vie chez le prématuré. Il ne dépasse en général 150 mg /l chez le nouveau-né à terme. Il disparaît cliniquement après le 14^e jour de vie.

-Cet ictère doit cependant être étroitement surveillé car récemment des ictères nucléaires ont été constatés chez des nouveau-nés chez lesquels un diagnostic d'ictère physiologique a été porté(4)

2.2 /Hémorragies et grand hématomes

-Les hématomes cutanés, le céphalhématome les hémorragies intracrâniennes, pulmonaires et toute hémorragie occulte peut entraîner une hyper bilirubinémie secondaire à la destruction extravasculaires des érythrocytes (le catabolisme de 1 g d'hémoglobine produit 35 mg de bilirubine)(30).

2.3/ Polyglobulie

-La polyglobulie est un facteur de risque d'hyper bilirubinémie, car l'augmentation de la masse des érythrocytes augmente la charge de bilirubine qui est présentée au foie. (27)

2.4/ Ictères par déficit permanent de la glucuroconjugaison de la bilirubine

• Syndrome de Crigler Najjar

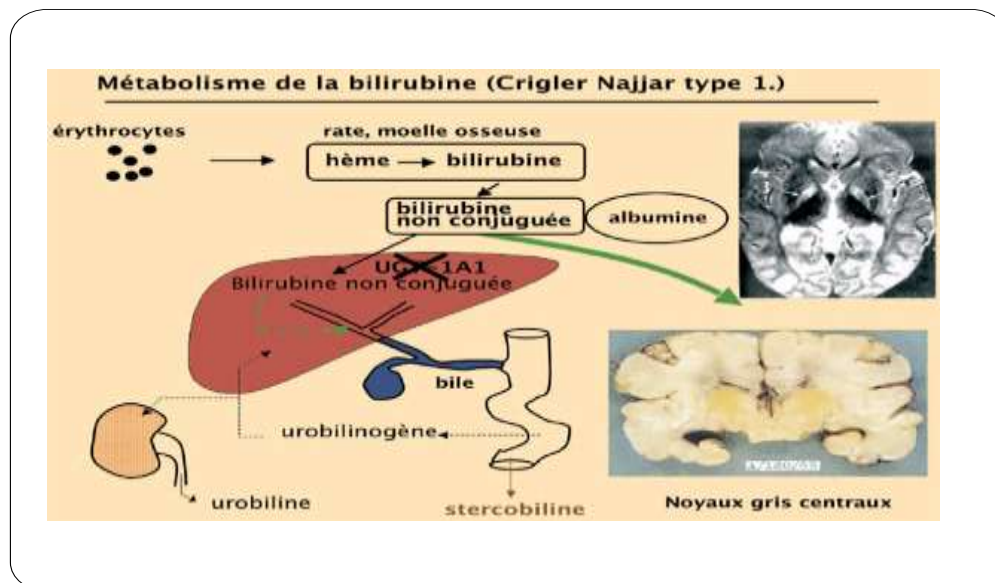
-Ce syndrome est dû à un déficit congénital en glucuronyl transférase. Ils existent 2 types, causés par une ou plusieurs mutations.

Crigler Najjar de type 1.

-dans le type 1 ; il existe presque une absence totale de l'enzyme.

-Dans le type 1 les nouveaux nés développent une hyper bilirubinémie dans les 2 ou 3 premiers jours de vie qui nécessite une exsanguino-transfusion durant la 1^o semaine de vie.

- Le diagnostic du Crigler Najjar repose sur l'analyse de sérum et de la bile prélevée au niveau du duodénum et analysée par la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et le dosage de l'enzyme dans les tissus hépatiques prélevés par biopsie, la non réponse au traitement par le phénobarbital et par l'analyse moléculaire du gène UGT1A1. (18)



Crigler Najjar type 2 (ou syndrome d'Arias)

-Dans ce type l'hyper bilirubinémie est moins sévère, bien qu'elle puisse entraîner dans certains cas un ictère nucléaire. Dans ce syndrome les malades, enfants ou adulte, répondent bien au traitement par le phénobarbital avec une diminution nette de bilirubine indirecte au bout de 7 à 10 jours. C'est la réponse à cette thérapeutique qui permet de différencier entre le Type 1 et le type 2. (37)

- **Le syndrome de Gilbert**

-Ce syndrome est une affection totalement bénigne et très fréquente (3 à 10 % de la population). Il s'accompagne d'une hyper bilirubinémie, légère ou modérée ou chronique ou récurrente sans atteinte hépatique ou hémolyse. Il doit être considéré comme un polymorphisme non pathogène. la transmission peut être autosomale dominante ou autosomale récessive. (36)

-Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase. Cette mutation est nécessaire mais non suffisante à l'expression de ce syndrome. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyper hémolyse ou une dysérythropoïèse mineure, soit un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte. (35)

-L'expression est une hyper bilirubinémie portant exclusivement sur la bilirubine non conjuguée, modérée (jamais supérieure à 80 $\mu\text{mol/L}$) et fluctuante. En général l'hyper bilirubinémie apparaît à la puberté lors de période de jeun ou d'infections intercurrentes. Bien qu'il soit souvent diagnostiqué à l'adolescence ou à l'âge adulte, il est actuellement reconnu que le syndrome de Gilbert joue un rôle dans la pathogénie de l'ictère néonatal. Dans la forme homozygote il ya une hyper bilirubinémie qui apparaît avant l'âge de 96 heures. Ainsi le syndrome de Gilbert joue un rôle ubiquitaire dans la genèse de l'ictère néonatal, la combinaison de ce syndrome avec d'autres facteurs de risque tel que, l'allaitement maternel, le déficit en G-PD ; incompatibilité ABO et la sténose du pylore augmente le risque d'hyper bilirubinémie.

- Elle est diminuée par les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital ou le méprobamate(16,6)

Le diagnostic de syndrome de Gilbert repose sur :

-des signes compatibles (l'ictère ne peut être marqué et persistant ; les tests hépatiques doivent être rigoureusement normaux ou être clairement expliqués par une autre affection s'ils sont anormaux)

- l'élimination des autres causes d'hyper bilirubinémie non conjuguée pure. Un diagnostic par identification de la mutation est possible. Il n'est qu'exceptionnellement justifié. (7)

2.5 La galactosémie

C'est une maladie rare (incidence 1/35000 à 1/60000) qui peut se manifester par une hypérbilirubinémie qui est souvent associée à vomissements, perte pondérale, irritabilité et léthargie. Durant la première semaine de vie. L'hyper bilirubinémie est indirecte mais la bilirubine conjuguée augmente pendant la 2^e semaine. Il faut rechercher des sucres réducteurs dans les selles par le Clinitest. La septicémie à E. Coli est une complication redoutable. (12,09)

2.6 La tyrosinémie et l'hyperméthioninémie

Ces deux affections peuvent s'accompagner au début d'une hyper bilirubinémie indirecte mais elle entraînent plus tard une hyper bilirubinémie directe (Chole stase).(15)

2.7 Les Drogues

L'utilisation du pancuronium et de l'hydrate de chloral est associée à des taux élevés de bilirubine chez les prématurés malades(27)

2.8 L'Ictère persistant

-Il est défini comme un ictère qui persiste au delà du 14^e jour de vie. Il est dû à plusieurs causes dont la plus fréquente est l'ictère au lait maternel.(31)

- **L'ictère au lait maternel.**

-C'est un ictère nu chez un nouveau-né nourri exclusivement au sein et dont l'état général est excellent. Il touche 2 à 4 % des nouveau-nés nourris au sein. Un allaitement maternel insuffisant, mal mis en place peut engendrer un état de déshydratation aggravant l'hyper bilirubinémie. La prévention de l'ictère « de dénutrition » est primordiale et passe par la mise en place correcte de l'allaitement.

- Il se manifeste comme un ictère d'allure « apparemment physiologique » qui persiste au delà du 14^e jour de vie et qui souvent apparaît vers lors de la 1^e semaine de vie .L'augmentation de la réabsorption de la bilirubine par l'intestin (augmentation du cycle entérohépatique de la bilirubine) est le mécanisme le plus important responsable de l'ictère associé à l'allaitement maternel(34)

-Le plus souvent son intensité est maximum entre les 10-14 jours de vie. La bilirubinémie n'est jamais assez élevée pour nécessiter une exsanguino-transfusion, bien qu'une photothérapie puisse être occasionnellement nécessaire.

-Les nouveau-nés qui ont un taux de bilirubine > à 100mg /l doivent être investigués pour éliminer les autres causes d'ictère persistant c'est-à-dire FNS, groupage mère et enfant ,test de Coombs directe ,radiographie des 2 genoux ,dosage des hormones thyroïdiennes T3 ,T4 ,TSH et ECB des urines avant de porter le diagnostic d'ictère au lait maternel ,car le diagnostic se fait par élimination. .

- Le nouveau-né nourrit au sein peut garder un teint légèrement ictérique les premières semaines de vie. Tant que l'examen clinique reste normal, la courbe de poids ascendante et en l'absence de signe de cholestase, il n'y a pas lieu d'explorer systématiquement ces ictères ni d'arrêter l'allaitement maternel.(34)

-L'ictère au lait de mère survient chez environ 2 à 3 % des nouveau-nés allaités .Il apparaît vers le 5 ou 6^eme jour de vie où prolonge un ictère simple. Il s'agit d'un ictère modéré et totalement isolé, tant cliniquement que biologiquement. (34)

- L'ictère persiste plusieurs semaines, tant que le nouveau-né est nourri par sa mère. Il disparaît en quelques jours si l'allaitement est interrompu. Les pratiques anciennes faites du chauffage du lait maternel à 56° C pendant 10 minutes doivent être abandonnées.

En effet, le caractère totalement bénin de l'ictère au lait de mère doit faire préférer la poursuite de l'allaitement une fois le diagnostic établi avec certitude, à toute mesure thérapeutique sans intérêt. Cet ictère survient d'autant plus volontiers que la mère a eu une montée laiteuse précoce et abondante. Il semblerait que cette montée laiteuse précoce et abondante pourrait favoriser la présence, au sein du lait, de grandes quantités de lipoprotéines lipases, à l'origine d'une libération accrue d'acides gras: ces derniers seraient capables, in vivo, d'inhiber la glucuro-conjugaison de la bilirubine. (34,35)

• **L'hypothyroïdie**

- Un ictère prolongé est une des manifestations cliniques de l'hypothyroïdie congénitale, on doit la rechercher systématiquement devant tout ictère nu persistant au delà du 14^e jour de vie.
- L'ictère n'est en général pas le seul signe clinique. La disparition de l'ictère y est rapide avec l'instauration du traitement hormonal substitutif. (15)

-L'hypothyroïdie congénitale a une incidence d'environ 1 nouveau-né sur 4000 en France, et elle est dépistée systématiquement chez tout nouveau-né. L'ictère néonatal prolongé à bilirubine non conjuguée fait partie des signes classiques de la maladie. Cela étant, il est rarement isolé et d'autres signes d'hypothyroïdie sont habituellement notés. L'ictère disparaît quelques heures après la mise en œuvre du traitement hormonal. Et il pourrait être lié à un retard de maturation de l'activité de la bilirubine glucuronyl-transférase . (15)

• **Sténose hypertrophique du pylore**

- Une association d'une hyper bilirubinémie à la sténose hypertrophique du pylore a été largement décrite, mais sa pathogénie n'est pas encore élucidée. Le retard de vidange gastrique et l'augmentation du cycle entérohépatique de la bilirubine semblent jouer un rôle.(61)

• **infection urinaire**

- la présence d'une hyper bilirubinémie indirecte comme seule manifestation d'une infection néonatale est rare .Une infection qui s'associe à une hyper bilirubinémie ne prouve pas que l'infection est la cause de l'hyper bilirubinémie, par contre lorsqu'un ictère réapparaît tardivement chez un nouveau qui présente des signes suspects d'infection néonatale, on doit rechercher un sepsis ou une infection urinaire. En particulier à E. Coli justifiant la pratique assez systématique d'un examen cyto bactériologique des urines lorsque l'ictère prend une allure intense, ou prolongée. (45)

A. Ictère à bilirubine direct:

Choléstase néonatale

- La choléstase est définie par un défaut de la sécrétion hépatique des acides biliaires. Chez le nouveau-né et le nourrisson, elle s'accompagne habituellement d'un ictère mais le prurit n'apparaît pas avant l'âge de 4 à 6 mois.
- Lorsque le diagnostic de choléstase est évoqué, devant la constatation, chez un nouveau-né ictérique, d'un gros foie, d'une décoloration des selles et d'urines foncées, l'urgence est de penser à l'atrésie des voies biliaires extra hépatiques qui nécessite un traitement chirurgical urgent.
- Parmi les choléstases néonatales, on distingue des choléstases extra hépatiques et des choléstases intra hépatiques. (17)

1/Choléstases extra hépatiques:

- **Atrésie des voies biliaires extra hépatiques:**
 - C'est la cause majeure de choléstase. Bien qu'elle touche également les voies biliaires intra hépatiques, elle est habituellement classée dans les atteintes extra hépatiques. Il s'agit d'un nouveau-né à terme le plus souvent, de poids de naissance normal, qui développe dans les jours qui suivent la naissance un ictère cholestatique alors que le foie est gros et ferme, les selles décolorées et les urines foncées. Le pronostic de l'atrésie des voies biliaires extra hépatiques est conditionné par la précocité du diagnostic et du traitement(17).
 - Le traitement constitue de fait une véritable urgence chirurgicale. En effet, l'intervention de Kasai, anastomose d'une anse jéjunale au hile hépatique afin de rétablir le flux biliaire n'a de chance d'être efficace que si elle est réalisée avant la sixième semaine de vie. En cas d'échec et/ou d'intervention trop tardive, l'évolution se fait vers la cirrhose dont le seul traitement est alors la transplantation hépatique.
- **Autres anomalies des voies biliaires:**
 - Elles peuvent se révéler en période néonatale et sont de meilleur pronostic : il s'agit essentiellement des kystes du cholédoque, de lithiases biliaires, de perforation des voies biliaires, de sténose congénitale de la convergence des canaux hépatiques. (17,18)

2/ Choléstases intra hépatiques

-Elles peuvent également se révéler à la période néonatale:

- **Syndrome d'Alagille**
 - Parmi celles-ci, le syndrome d'Alagille ou paucité ductulaire syndromique est une choléstase associée à un syndrome poly malformatif.

On décrit chez ces enfants l'existence d'une dysmorphie faciale (grand front, petit menton fuyant, yeux enfoncés profondément dans les orbites), la persistance d'un embryotoxon postérieur lors de l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, l'existence de vertèbres dorsales en « ailes de papillon » sur les clichés pratiqués, l'existence d'une cardiopathie à type de sténose plus ou moins sévère des branches de l'artère pulmonaire. (41)

-Ce syndrome se transmet sur un mode autosomique dominant et l'expression de la maladie est très variable, y compris au sein d'une même famille. Au plan histologique, la choléstase est liée à la raréfaction des voies biliaires intra hépatique qui sont également de petit calibre. (41)

-Le pronostic hépatique de la maladie est relativement bon car 10 à 15 % des enfants évoluent vers des lésions à type de cirrhose.

-Des mutations du gène *Jagged* ont été identifiées chez des enfants atteints de ce syndrome. Ces études de biologie moléculaire permettent de discuter l'indication, au cas par cas, du diagnostic prénatal. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre génotype et phénotype. (42)

• **Syndrome infectieux**

-Une choléstase intra hépatique peut également survenir dans un contexte infectieux tel qu'une infection urinaire à *Escherichia coli* dont le traitement est urgent, une fœtopathie à cytomégalovirus (CMV) ou une infection virale postnatale à virus d'Epstein-Barr (EBV), à écho virus..(45)

Certaines maladies métaboliques peuvent également être responsables d'une choléstase intra hépatique en période néonatale :

- syndrome de Zellweger, maladie de
- Niemann-Pick.

3/Autres causes:(50)

- La mucoviscidose et le déficit en alpha-1-antitrypsine: peuvent également se révéler en période néonatale sous forme d'une choléstase néonatale.

Enfin, une choléstase néonatale prolongée peut compliquer:

- une hypoxie périnatale, hépatique sévère,
- une nutrition parentérale prolongée.

-D'autres maladies plus exceptionnelles peuvent également se révéler sur ce mode chez le nouveau-né :

- choléstase récurrente familiale cirrhogène.
- cholangite sclérosante.

VII/ Traitement :

A/Buts

- Lutter contre l'hyper bilirubinémie.
- Prévenir l'installation de complications neurologiques.
- Assurer le traitement étiologique et éventuellement le traitement préventif.

B/Armes thérapeutiques :

-L'hyper bilirubinémie peut être traitée de 3 manières :

- a)-La photothérapie qui convertit la bilirubine en produits qui en court-circuitent le système de conjugaison hépatique pour être éliminés dans la bile ou les urines sans métabolisme ultérieur
- b)-L'exsanguino-transfusion qui élimine la bilirubine d'une manière mécanique.

Des agents pharmacologiques qui interfèrent avec la dégradation de l'hème et la production de bilirubine, ou qui accélèrent la conjugaison de la bilirubine, ou qui inhibent le cycle entérohépatique de la bilirubine. La photothérapie est le traitement le plus important, l'exsanguino-transfusion est réservée aux échecs de la photothérapie. (9)

1/ La photothérapie

1-1/Principe de la photothérapie et mécanisme d'action

C'est actuellement le traitement de référence de l'ictère. La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. Une exposition à des rayons lumineux, si possible dans la lumière bleue (430 – 490 nm), permet de convertir la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles. La lumière du jour ne permet pas d'atteindre la puissance suffisante pour être efficace.

La photothérapie permet la transformation au niveau de la peau de la bilirubine non conjuguée plasmatique en métabolites solubles éliminés dans les urines. Plusieurs facteurs interviennent dans l'efficacité d'un appareil de photothérapie(9,11)

L'absorption photonique transforme la bilirubine en dérivés hydrosolubles qui seront éliminés sans glucuro-conjugaison dans la bile et les urines. Le spectre de lumière le plus efficace est le bleu-vert.

L'efficacité de la photothérapie dépend d'une part de la longueur d'onde des lampes utilisées (lumière bleue ou blanche : 430-490 nm), de la surface cutanée exposée, de l'éclairement énergétique (l'intensité lumineuse) et de la distance entre l'enfant et la source de lumière. La distance entre les lampes et le corps de l'enfant doit être minimale (< 50cm), mais suffisante pour le confort et les soins aux enfants (20 à 30 cm).

La surface cutanée exposée doit être maximale en protégeant les yeux et le bassin. (49)

L'efficacité de la photothérapie s'explique également par le fait que la bilirubine est présente à 60 % dans le secteur interstitiel et particulièrement au niveau de la peau. La photothérapie permet de convertir 20 à 25 % de la bilirubine en isomères non neurotoxiques. (56)

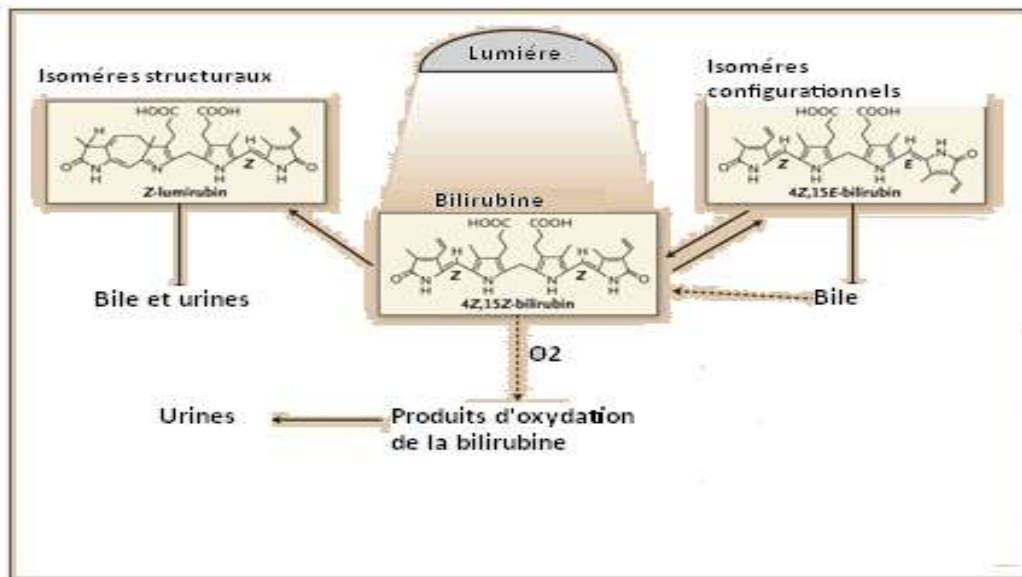
La durée de la photothérapie est discutée. L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures).

L'intérêt théorique de la photothérapie discontinuée serait de permettre une rééquilibration entre les taux sanguins et cutanés de la bilirubine lors de la phase d'arrêt et obtenir ainsi une meilleure efficacité du traitement. (56)

la photothérapie simple, moins efficace, pourrait être utilisée en continu et la photothérapie intensive, permettant une baisse très rapide des taux cutanés, devrait être utilisée en séances discontinuées de 4 à 8 heures.

Le processus de photothérapie entraîne trois réactions (figure 6): une photo-oxydation et une isomérisation structurelle et configurationnelle de la molécule de bilirubine qui aboutissent à la production de produits solubles dans l'eau qui sont excrétés dans la bile et les urines sans conjugaison ou autres métabolismes. La capacité de la photothérapie de diminuer le taux de bilirubine sérique représente une part de son effet thérapeutique puisque que la photothérapie permet aussi de diminuer le risque de toxicité par la bilirubine dès qu'elle est mise en marche. (42)

Enfin lorsque la photothérapie est utilisée en alternative à l'EST lors d'hémolyse sévère, elle ne peut être qu'intensive et en continu



Figure(6) : Mécanismes d'action générale de la photothérapie sur l'ictère du nouveau-né

Légende : La photothérapie entraîne 3 réactions qui sont : **Une photo-oxydation** qui libère des produits d'oxydation .C'est un processus dont l'effet thérapeutique est semble t'il minime actuellement. **Une isomérisation configurationnelle** qui est un processus rapide qui libère des isomères EE et EZ .Ces isomères représentent 20 % de la bilirubine circulante âpres quelques heures de photothérapie ,leur proportion n'est pas influencée par l'intensité de l'éclairement énergétique **.Une isomérisation structurale** qui consiste en une cyclisation intramoléculaire va entrainer la formations de lumirubine.Ce processus est amplifié par l'intensité de l'éclairement énergétique .La formation de lumirubine. est le principal responsable de l'effet thérapeutique de la photothérapie qui permet de diminuer le taux de bilirubine dans le sang. Les photo-isomères sont excrètes dans la bile et a un certain degré dans les urines.

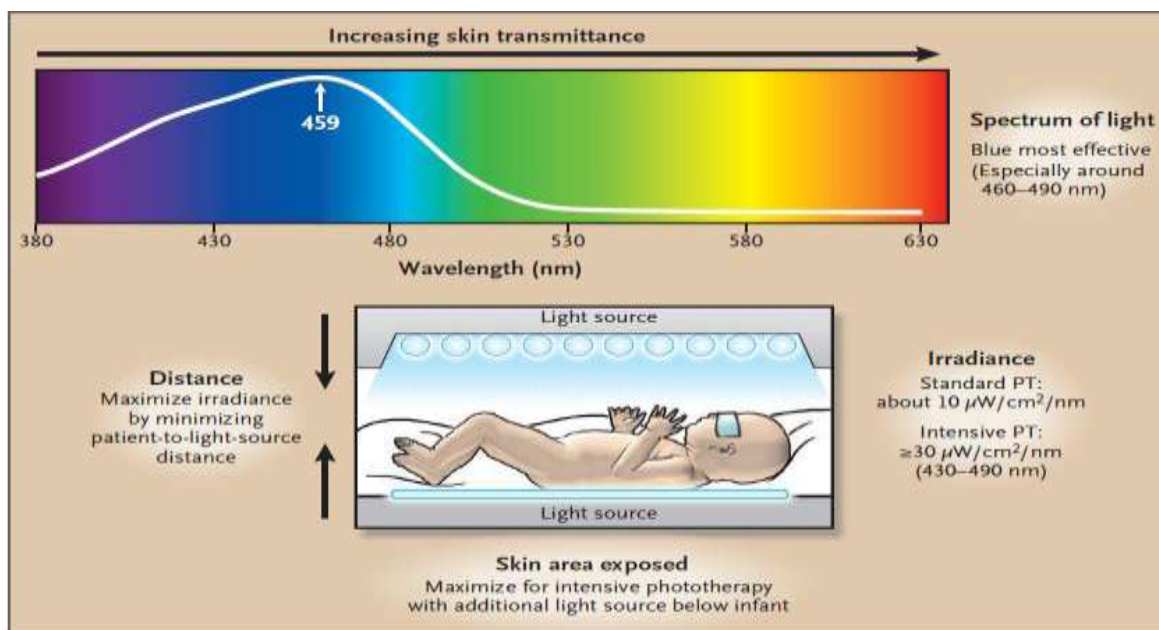


Figure (7). : Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie

1-2/Méthodes de photothérapie :

- Photothérapie maternisée :

-Lit dans lequel l'enfant (face inférieure) repose à 5-7 cm de tubes émettant un éclairage énergétique faible d'environ 2 mW/cm². L'administration est continue, ne nécessite pas de protection oculaire et permet une photothérapie dans la chambre de la mère sans surveillance particulière. A noter un risque de perte de chaleur (couverture ou vêtements sur une « face »). (11)

- Photothérapie conventionnelle :

-Dans un lit ou une couveuse avec un « éclairage énergétique » de 2 à 3 mW/cm² ou une « irradiance » de 8-10 W/cm² par nm. Toutes les maternités et services de Néonatalogie doivent posséder un tel équipement.(11)

- Photothérapie intensive :

-La photothérapie intensive, exige l'application d'une lumière bleue du spectre solaire de forte intensité (plus de 30 μW/cm²/nm) sur la plus grande surface possible du nouveau-né (360°). Dans la situation clinique habituelle, il faut alors utiliser deux unités de photothérapie ou des tubes fluorescents spéciaux de haute intensité, installés à environ 10 cm du nouveau-né, qui peut être soigné dans une couchette.

D'ordinaire, il peut garder sa couche. Chez les nouveaux-nés dont la concentration de BST avoisine le seuil d'exsanguino-transfusion, l'ajout d'une couverture de fibres optiques sous eux peut accroître la surface exposée à la lumière, et il faut alors retirer la couche (ou utiliser une couche transmettant les longueurs d'ondes de la photothérapie). Les lignes directrices pour le traitement sont fondées sur des données probantes directes limitées. (9)

Les maternités doivent réfléchir à s'équiper d'un tel dispositif au regard de la fréquence des ictères sévères et de prévention des transferts. Les services de néonatalogie, de soins intensifs et de réanimation néonatale doivent posséder un tel équipement. Un dispositif existe en laissant l'enfant dans l'incubateur. Cette technique permet de diminuer le risque d'ictère nucléaire, par l'isomérisation de la bilirubine libre. (56)



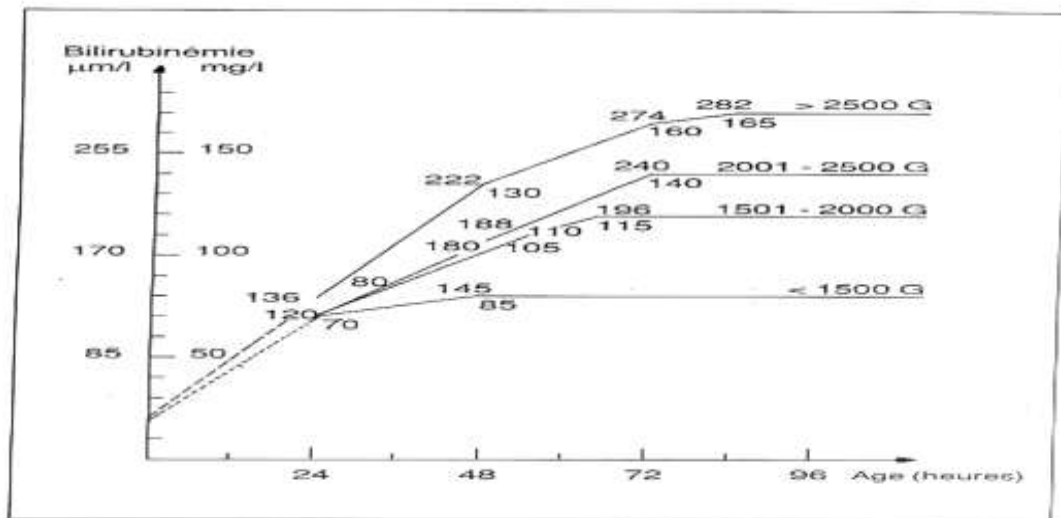
Appareil de photothérapie conventionnelle intensive

Appareil de photothérapie intensive

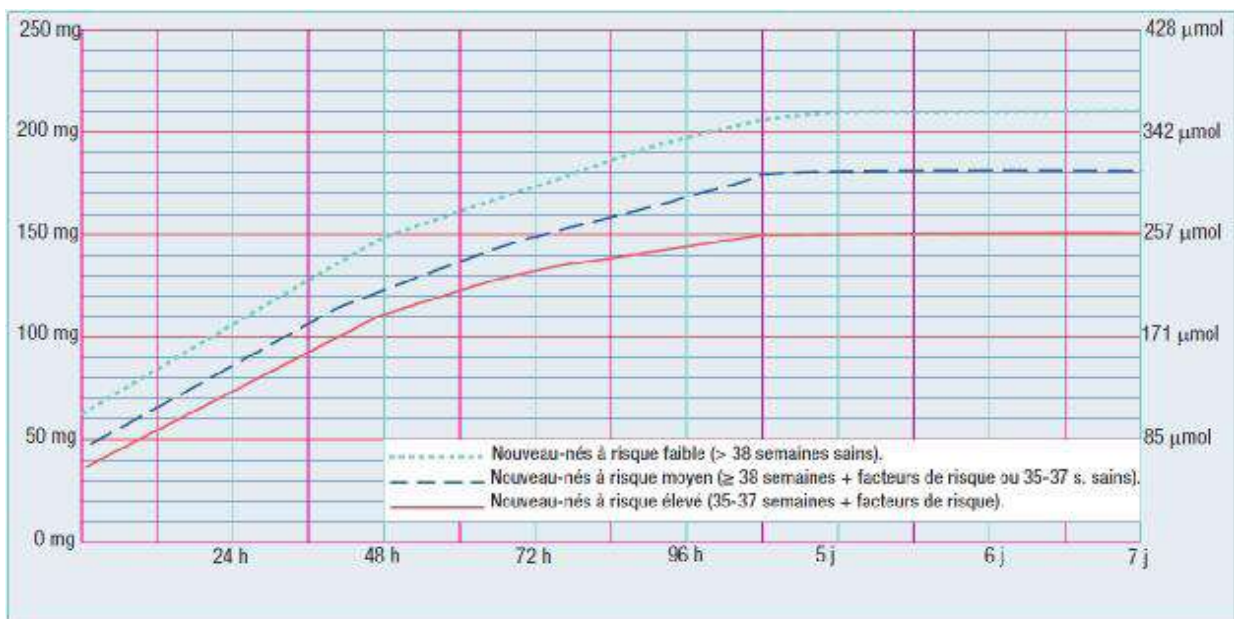
1-3/Indications et critères d'arrêt :

- Les indications de photothérapie sont posées selon les courbes de référence et doivent prendre en compte les facteurs de risque de neurotoxicité tels que l'hémolyse, le déficit en G6PD, l'asphyxie, le sepsis, l'acidose, l'hypo albuminémie, la présence de signes d'encéphalopathie aiguë et l'âge gestationnel. (9)
- La photothérapie intensive est indiquée en première intention en cas d'HB précoce ou sévère (proche du seuil d'EST), en cas d'ictère hémolytique et particulièrement l'IFME ou en relais d'une photothérapie conventionnelle si la diminution de la bilirubinémie s'avère trop modérée (59)
- La durée de la photothérapie est discutée. L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures).
- L'intérêt théorique de la photothérapie discontinuée serait de permettre une rééquilibration entre les taux sanguins et cutanés de la bilirubine lors de la phase d'arrêt et obtenir ainsi une meilleure efficacité du traitement. Pour., la photothérapie simple, moins efficace, pourrait être utilisée en continu et la photothérapie intensive, permettant une baisse très rapide des taux cutanés, devrait être utilisée en séances discontinuées de 4 à 8 heures(49).Enfin lorsque la photothérapie est utilisée en alternative à l'EST lors d'hémolyse sévère, elle ne peut être qu'intensive et en continu.

- La diminution de la bilirubinémie dépend de l'intensité de spectre, de la surface cutanée exposée, de la cause de l'ictère et du taux de bilirubinémie au début de la photothérapie. La photothérapie intensive peut produire une décroissance de bilirubinémie de 30 à 40% par rapport à la bilirubinémie initiale au cours des 24 heures suivant le début de la photothérapie, la décroissance étant maximale au cours des 4 à 6 premières heures (45)
- L'arrêt de la photothérapie est décidé selon la bilirubinémie obtenue mais dépend aussi de l'âge auquel la photothérapie a été initiée et de la cause de l'HB.



Indications de mise sous photothérapie selon : le taux de bilirubine, le poids de naissance, l'âge. (d'après R.A. Cockington, 1979)



1-4/Soins complémentaires :

-Une bonne hydratation est nécessaire pour assurer un débit urinaire qui permet l'élimination d'une partie des dérivés de la bilirubine et pour éviter la déshydratation.

-L'alimentation entérale est conseillée car elle diminue le cycle entérohépatique de la bilirubine. Le monitoring de la fréquence cardiaque, la surveillance thermique et le port de protection oculaire adaptée sont obligatoires au cours de la photothérapie. En cas d'utilisation de fibres optiques, le port de protection oculaire n'est pas nécessaire.(11)

1-5/Effets secondaires et complications :

-La photothérapie comporte peu d'effets secondaires mais il est important de les connaître et de les prévenir. (49,11) Il existe sous photothérapie:

-Syndrome du bébé de bronze

Ce syndrome se voit chez les nouveaux nés qui ont une choléstase et qui sont sous photothérapie. Il est dû à une accumulation au niveau de la peau et du sérum de porphyrines. L'aspect couleur bronze disparaît au bout de 2 mois. Ce n'est pas tous les nouveaux nés qui ont une choléstase qui développent ce syndrome

.Chez Les nouveaux nés qui développent ce syndrome sous photothérapie l'exsanguino-transfusion doit être envisagée si les taux de bilirubine sont assez élevés pour nécessiter une photothérapie intensive. (52)

-Diarrhée

Les nouveaux-nés qui reçoivent une photothérapie ont une augmentation de l'incidence de la diarrhée et les selles prennent un aspect sombre avec un tin verdâtre.

-Déshydratation secondaire à des pertes insensibles

-un risque d'hyperthermie.

-Erythème mineurs,

-Augmentation de la pigmentation

-Brûlures cutanées et dermatose bulleuse sévère et photosensibilité: chez les patients qui présentent une porphyrie et une anémie hémolytique.

-Lésions rétiniennes potentielles si les yeux ne sont pas bandés.il faut surveiller le bandage des yeux car quand il se déplace il peut comprimer les narines et entraîner une apnée.

-Séparation de l'enfant de sa mère.

-Augmentation du flux sanguine cutané: Une redistribution du flux sanguin qui peut augmenter le risque de persistance du canal artériel peut se voir chez le grand prématuré.

-La photothérapie provoque **une vasodilatation périphérique et une diminution du débit sanguin mésentérique post-prandial**, elle peut être à l'origine de troubles digestifs

-**Hypocalcémie** : L'hypocalcémie semble plus fréquente chez le prématuré qui est sous photothérapie .On a suggère que celle-ci est due a une altération du métabolisme de la mélatonine

-**Détérioration des acides amines des solutions d'acides amines de l'alimentation parentérale**

Certains acides amines des solutions pour alimentation parentérale peuvent être détériorées par la photothérapie rapide .Il faut protéger ces solutions de la lumière de la photothérapie .Même si elle est utilisée depuis plus de 30 ans, on a très rarement rapporte une toxicité significative .Les études chez l'homme, l'animal et in

vitro suggèrent que les produits de photo-décomposition de la bilirubine n'ont pas d'effets toxiques.

-**Des malaises graves, voire des morts subites,**

· **La photothérapie a domicile**

Elle diminue les couts d'hospitalisation et évite de séparer l'enfant de sa mère .Elle serait anodine et efficace

Pour certains nouveaux-nés .Elle ne doit être utilisée que pour les nouveaux-nés qui sont pas a des niveaux optionnels de photothérapie. L'enfant doit être vu tous les jours par une infirmière ou a la consultation.

La bilirubine doit être dosée tous les 12 à 24 heures. Le médecin doit rester en contact tous les jours avec les parents. L'enfant doit être hospitalisé s'il est malade ou si son taux de bilirubine est > 180 mg /l.

Cependant la plupart des appareils de photothérapie conçu pour le domicile sont moins efficace que ceux qui sont disponibles dans les hôpitaux ce qui oblige a indiqué la photothérapie a domicile a des taux de 20 a 30 mg /L <

a ceux de la photothérapie de l'hôpital .Cependant les nouveaux appareils équipés de tubes fluorescents spéciaux ou de lampes LED seraient plus efficaces. (42)

· **Effets de la lumière du soleil sur l'ictère**

Bien que la lumière du soleil apporte un L'éclairement énergétique suffisant dans le spectre compris entre 425 a 475 nm pour réaliser une photothérapie efficace, le risque de brûlures qui peuvent être causées par l'exposition du nouveau-né nu aux rayons du soleil directement ou a travers des vitres rend ce type de traitement non recommandable(42)

2/ Exsanguino-transfusion (EST).

L'exsanguino-transfusion ne se discute pas

-Si la photothérapie ne permet pas de contrôler les concentrations croissantes de bilirubine, l'exsanguino-transfusion est indiquée pour abaisser les concentrations de BST

Il s'agit d'une technique lourde tant sur le plan transfusionnel qu'organisationnel, nécessitant des équipes entraînées. Les indications ont été considérablement réduites compte tenu des performances de la photothérapie intensive bien conduite, de la précocité du dépistage et de la qualité de l'évaluation et de la prise en charge des facteurs de risque. (50)

2-1/Principe de L'EST :

-L'EST est la méthode la plus rapide pour diminuer une bilirubinémie menaçante. Elle consiste à remplacer la masse sanguine du nouveau-né avec du sang frais compatible avec les groupes sanguins de la mère et de l'enfant.

-Elle permet d'éliminer la bilirubine, de remplacer les hématies du nouveau-né par des hématies compatibles avec le groupe sanguin maternel et d'extraire la fraction circulante des anticorps immuns. (9,11)

2-1 Indications:

L'exsanguino-transfusion devrait être envisagée pour des nouveaux-nés à terme et sans facteurs de risque à des concentrations indirectes de bilirubine de 375 $\mu\text{mol/l}$ à 425 $\mu\text{mol/l}$. Alors que dans les cas des nouveaux-nés à terme avec des facteurs de risque c'est plutôt que à 340 $\mu\text{mol/l}$ qu'on devrait l'indiquer.

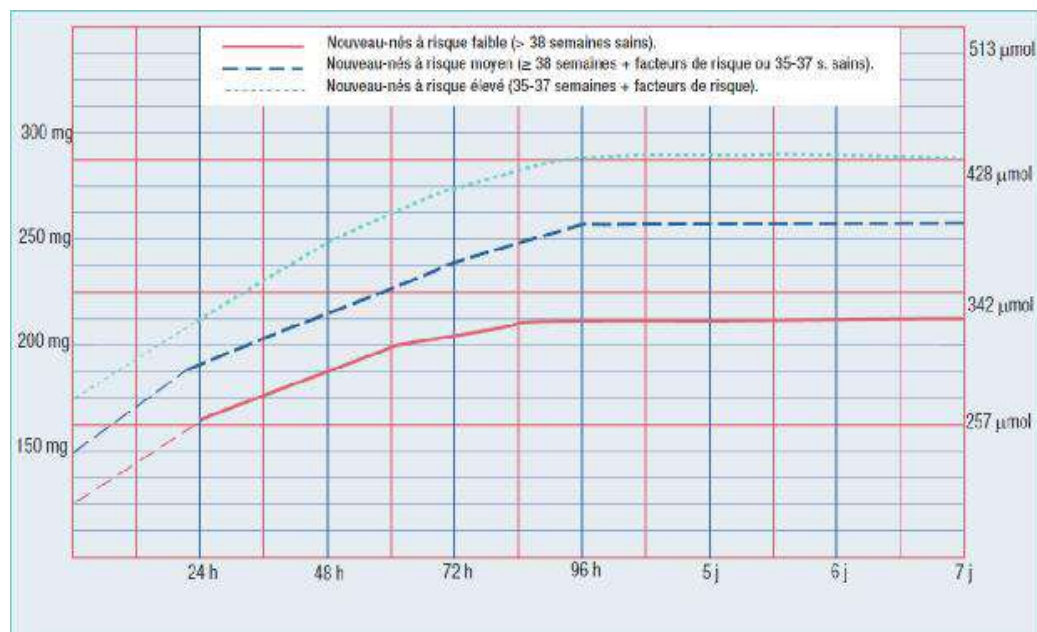
Pour les prématurés de moins de 37 SA, l'exsanguino-transfusion est indiquée :

- Si bilirubine totale est supérieur à 1/10 du poids du corps en g, on fait une photothérapie intensive pendant 4 heures si elle ne baisse pas le taux de bilirubine l'exsanguino-transfusion est envisagée.
- Si la bilirubine totale est au dessus de 300 $\mu\text{mol/l}$ l'exsanguino-transfusion est indiquée.
- Dans le cadre de l'immunisation foeto-maternelle Rh, La prise en charge des nouveaux-nés dépend de la sévérité de l'ictère ; dans la plupart des cas, un traitement par photothérapie intensive est mis en place, dont l'efficacité est appréciée par le suivi régulier de la concentration de bilirubine sérique totale.
- Chez le nouveau-né à terme, les cas d'anémie sévère et/ou d'ictère nucléaire (complication possible en cas de bilirubine sérique totale > 340 $\mu\text{mol/L}$) sont rarissimes dans le cas d'incompatibilité ABO. La nécessité d'une exsanguino-transfusion n'est rapportée que dans 1 cas pour 1 000 à 1 cas pour 4 000.
- Si la concentration de bilirubine ne chute pas après une réhydratation convenable et quatre à six heures de photothérapie intensive, l'exsanguino-transfusion devrait être envisagée.
- Dans le cas d'un ictère néonatal avec hépato splénomégalie et œdème réalisant au maximum un état d'anasarque foeto-placentaire, (11,49)

2-3 Effets secondaires :

Elles sont peu fréquentes mais peuvent causer le décès du nouveau-né

- Risque de sepsis ou d'abcès de la paroi par utilisation d'un matériel non stérile, il faut éviter de suturer à la fin de l'opération, il vaut mieux comprimer jusqu'à l'obtention d'une bonne hémostase.
 - Risque thrombophlébique surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale à cause de l'utilisation des cathéters artériels à demeure
 - L'introduction accidentelle du cathéter au niveau hépatique peut être responsable d'une nécrose et d'une entérocolite ulcéro-nécrotique.(48)
 - Episode bénin d'apnées et de bradycardie à la suite de l'injection du gluconate de sodium
 - Complications cardio-respiratoires : détresse respiratoire, apnée, troubles du rythme cardiaque, voir un arrêt cardio-respiratoire.
 - l'embolie gazeuse, le vasospasme, les désordres hydro électrolytiques.
- Étant donné l'importance des risques liés à l'exsanguino-transfusion, la meilleure méthode de prise en charge peut être évaluée auprès d'un expert-conseil en néonatalogie.



3/ Perfusion d'albumine

- Des travaux expérimentaux ont montré l'efficacité de l'albumine dans la prévention de la neurotoxicité de la bilirubine, de même des études ont montré que l'albumine associée à la photothérapie permet une diminution plus précoce et plus rapide de la bilirubine plasmatique non liée que la photothérapie seule, ainsi il est important de proposer, simultanément à la discussion d'initier la photothérapie, une perfusion d'albumine.

On utilise de l'albumine à 20%, diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5% à la dose 1 à 1,5 g/kg. Cette perfusion peut, lorsque la bilirubinémie reste dans des zones dangereuses malgré le traitement intensif, être renouvelée 24 heures plus tard. (49)

4/ Phénobarbital.

-Le phénobarbital augmente la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine. Mais étant donné ces effets secondaires, il semble ne plus avoir sa place dans le traitement de l'ictère en maternité.

5/ Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.

-Les méso-porphyrines sont des inhibiteurs de l'hème-oxygénase, elles diminuent la bilirubinémie du nouveau-né et les indications de photothérapie ou d'hospitalisation pour ictère. Cependant leur utilisation en pratique courante n'est pas encore recommandée. (50)

6/ immunoglobulines intraveineuses.

-L'utilisation de δ globulines intraveineuses est recommandée par l'AAP en association à la photothérapie intensive en cas d'HB sévère due à une IFME du système rhésus ou ABO [38]. La dose recommandée est de 0,5 à 1 g/kg à administrer sur 2 heures et elle peut être répétée après un délai de 12 heures.(52)

Age Bilirubine libre mg/l	< 24 h	24 h - 48 h	49 h - 72 h	> 72 h
< 50	Observation	Observation	Observation	Observation
50 - 90	Photothérapie si hémolyse	Observation	Observation	Observation
100 - 140	EST si hémolyse	Photothérapie	Photothérapie	Observation
150 - 170	EST	EST	Photothérapie	Photothérapie
180 et plus	EST	EST	EST	EST

M J MAISELS adaptés / clinics périnatalogie 1972

Indication de la photothérapie et de l'exsanguino-transfusion(EST)

VIII– Evaluation de l'évolution et complications :

1- Surveillance :

-La surveillance systématique du nouveau-né, que ce soit à l'hôpital ou après son sortie, devrait inclure une évaluation de l'allaitement et de la jaunisse toutes les 24 heures à 48 heures, jusqu'à ce que l'allaitement soit bien établi (en général, le troisième ou quatrième jour de vie).

-Tous les nouveaux-nés qui ont la jaunisse, surtout les nouveaux-nés très vulnérables et ceux qui sont exclusivement allaités, doivent continuer à être suivis de près jusqu'à ce que l'alimentation et la prise de poids soient établis et que la concentration de BTC commence à chuter. (70)

-Les services communautaires doivent inclure le soutien à l'allaitement et l'accès à des tests de BTc.

- Les nouveaux-nés souffrant d'une iso-immunisation risquent une anémie grave au bout de quelques semaines. On conseille de reprendre la mesure de l'hémoglobine à deux semaines de vie si elle était faible au congé, et à quatre semaines de vie si elle était normale. Les nouveaux-nés qui doivent subir une exsanguino-transfusion ou qui ont des anomalies neurologiques doivent être aiguillés vers des programmes de suivi multidisciplinaires régionaux. (67)

- Une perte d'audition neurosensorielle revêt une importance particulière chez les nouveaux-nés atteints d'hyper bilirubinémie grave, et leur dépistage auditif devrait inclure les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral.

-Lors d'un ictère en maternité, un bilan sanguin est à réaliser avec un double but:

- surveillance de l'hyper bilirubinémie pendant et après traitement par photothérapie, et bilan étiologique de l'ictère selon sa gravité. (67)
- La décision de traitement par photothérapie doit être prise selon un taux de bilirubinémie interprété en fonction de l'âge gestationnel et postnatal du nouveau-né.

-Il se pose ensuite le problème de la fréquence des contrôles sanguins sous photothérapie, le BTC ne pouvant être utilisé. L'efficacité de la photothérapie intensive permet d'éviter les contrôles lors des séances. Pendant la photothérapie classique, les contrôles sanguins doivent être réalisés pour apprécier l'efficacité du traitement.

-Après l'arrêt de la photothérapie, des contrôles sanguins sont nécessaires pour repérer les phénomènes de rebond. Ils sont plus fréquents avec la photothérapie intensive et en cas d'hémolyse. Ils peuvent se voir jusqu'à 48 à 72 heures après l'arrêt du traitement. (9,11)

-Il est aussi intéressant de surveiller la couleur des urines pour apprécier les possibilités de glucuro-conjugaison du nouveau-né.

-En maternité, chez le nouveau né à terme bien portant, la principale étiologie est l'ictère d'origine infectieuse. Dans la majorité des cas, il restera inférieur à 250 $\mu\text{mol/L}$ lors du pic situé vers 72 heures de vie. Ainsi, un ictère précoce (< H24), élevé (> 300 $\mu\text{mol/L}$) ou prolongé (au delà de 8-10 jours) doit faire rechercher une autre cause et en premier lieu une hémolyse. (43)

- Devant des signes en faveur de l'origine infectieuse de l'ictère ; un bilan infectieux doit être demandé en fonction de l'orientation étiologique. Dans la maternité le bilan comporte un hémogramme, un dosage sanguin de la CRP, des hémocultures, une ponction lombaire et une éventuelle radiographie pulmonaire. Lors d'une forte suspicion clinique, une antibiothérapie est démarrée après les prélèvements sanguins. (24)

- Les hémolyses les plus fréquentes sont les allo-immunisations et le déficit en G6PD. Parmi les allo-immunisations, celles dans le système rhésus sont actuellement dépistées dans la quasi-totalité des cas en période anténatale. Les incompatibilités dans le système ABO sont par contre non exceptionnelles en maternité. Ceci justifie la détermination et du groupe sanguin du nouveau-né et du test de Coombs en cas d'ictère plus intense et/ou plus précoce que l'ictère physiologique classique (sauf peut-être pour les mères AB). Les incompatibilités dans le système ABO occasionnent des hémolyses généralement modérées pouvant être traitées en maternité, mais imposent une surveillance de la bilirubine (jusqu'à sa diminution spontanée) et du taux d'hémoglobine (jusqu'à la fin du premier mois) car certaines formes peuvent être sévères. Les anomalies enzymatiques de l'hémoglobine (et en premier lieu le déficit en G6PD) sont les autres causes pouvant être retrouvées en maternité devant un ictère intense et/ou prolongé. La fréquence du déficit en G6PD en France est globalement < 0,5% mais elle est d'environ 0,5 à 2,9 % en Europe du sud, 5 % au Maghreb et de 10 à 25 % en Afrique subsaharienne .Il est donc important de la rechercher dans les populations originaires de ces pays ; et son diagnostic doit faire l'objet d'une consultation spécialisée. Le déficit en pyruvate kinase est beaucoup moins fréquent.

- Les autres causes d'ictère sont plus rares en maternité (hypothyroïdie, atteinte de la membrane érythrocytaire, fœtopathie à CMV, maladie métabolique...). (13,21)

- L'ictère au lait de mère est le plus souvent à bilirubine libre, prolongé au-delà de la troisième semaine de vie chez un nouveau-né sain, dont la prise pondérale est correcte. Il serait lié à l'inhibition de la glucuro-conjugaison.mais d'autres mécanismes enzymatiques ont été incriminés.

Sa physiopathologie reste mal connue. L'arrêt de l'allaitement est inutile. Il a été proposé le chauffage du lait, qui semble le plus souvent inutile. L'ictère au lait maternel n'est pas dangereux et une pause d'allaitement n'est pas nécessaire.(19)

• L'ictère associé à une carence d'apport. Un allaitement maternel insuffisant et mal surveillé peut être à l'origine de troubles métaboliques sévères : déshydratation hypernatrémique et/ou hyperbilirubinémie. L'aggravation de l'ictère chez le nouveau-né insuffisamment nourri au sein serait due à l'augmentation du cycle entérohépatique. La déshydratation peut aussi aggraver l'hyperbilirubinémie. Cette insuffisance d'apports hydriques et/ou caloriques peut aggraver un ictère physiologique et/ou hémolytique avec le risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique. La surveillance d'une mise en place correcte de l'allaitement est donc fondamentale.

-Dans les situations suivantes, il est recommandé de donner au nouveau-né – en plus du lait maternel – des liquides supplémentaires (p.ex. 10 à 40 ml de dextrose-maltose 10%, ou parfois lait en poudre adapté), de façon à limiter les risques d'une hyperbilirubinémie :⁽⁸⁰⁾

- Prématurés dans les nurseries des maternités
- Poids de naissance < 2500 g ou > 4500 g
- Retard de croissance intra-utérin (< percentile 10)
- Pleurs et agitation malgré la mise au sein répétée (manifestations de soif)
- Signes cliniques de déshydratation (perte pondérale > 10%) ou absence de prise pondérale après le 4^{ème}–5^{ème} jour de vie.

-La sortie précoce de la maternité est l'une des explications de la recrudescence des ictères nucléaires aux États-Unis. La recherche de critères permettant de définir une sous population de nouveaux-nés bien portants à risque d'hyperbilirubinémie a été réalisée par Bhutani et al. en 1999. Selon ces auteurs, le taux de bilirubinémie le jour de la sortie permet de placer le nouveau-né en zone de risque élevé, intermédiaire ou faible d'hyperbilirubinémie. (Figure 1) Ces courbes permettent d'adapter la conduite à tenir et la surveillance ultérieure (poursuite de l'hospitalisation, soins adaptés à domicile). Pour Alpay et al. Un taux de bilirubinémie $\geq 102 \mu\text{mol/L}$ est associé à un traitement par photothérapie dans la quasi-totalité des cas. Lors des ré hospitalisations pour ictère après une sortie précoce de maternité, Geiger et al. Ne retrouvaient pas de durée de séjour différente (22,8 heures pour les nouveaux-nés ictériques versus 23,3 heures pour les nouveaux-nés contrôles).

Par contre, ils retrouvaient une différence significative pour l'ethnie, la primiparité, la prématurité, l'allaitement maternel et la suspicion d'ictère avant la sortie.⁽⁸³⁾

-La prise en charge à domicile doit non seulement permettre de surveiller l'ictère (si possible avec un BTC), mais aussi de soutenir l'allaitement maternel afin d'éviter qu'une déshydratation aggrave l'hyperbilirubinémie.

-L'Académie américaine de Pédiatrie a récemment résumé les situations à risques d'hyper bilirubinémie devant être recherchées avant d'autoriser une sortie précoce.

Parmi elles, on relève : un ictère < H24, un âge gestationnel < 38 SA, un allaitement maternel exclusif, des antécédents familiaux d'ictère grave, une ethnie à risque de déficit en G6PD, des hématomes ou céphalématomes.....

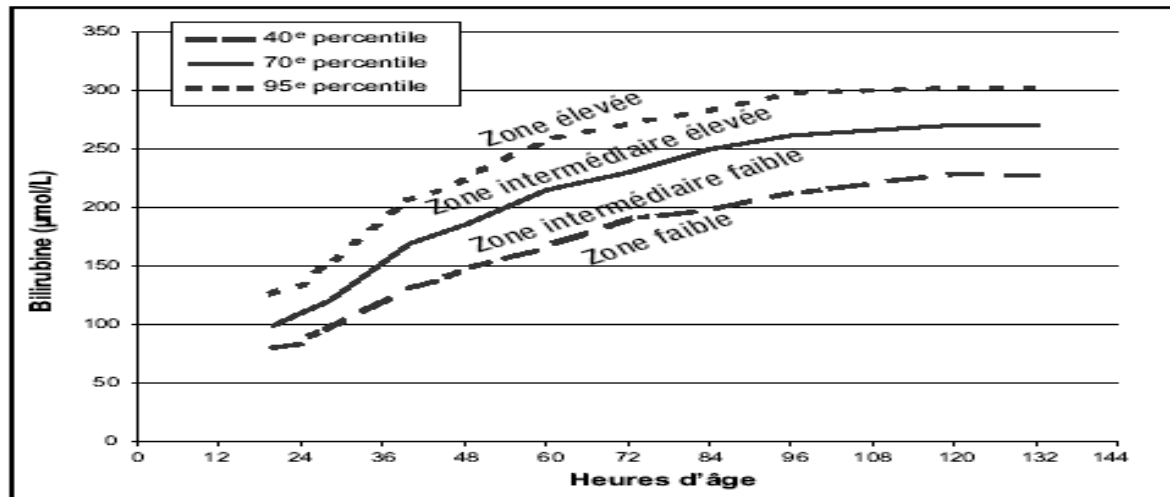


Figure 1) Nomogramme pour évaluer le dépistage de la concentration de bilirubine sérique totale (BST) chez les nourrissons à terme et peu prématurés d'après la concentration de BST obtenue à un âge postnatal connu, en heures. Transcrire la BST sur le graphique, puis se reporter au tableau 4 pour savoir quelle mesure prendre

IX – Dépistage et prévention :

La prévention, le dépistage de la jaunisse chez les nouveaux-nés à terme et peu prématurés autrement en santé demeurent problématiques, en partie parce que la jaunisse est très courante et que l'ictère nucléaire est comparativement très rare. Le dépistage de l'ictère néonatal s'adresse à tout nouveau-né pendant son séjour en maternité. Vu que la grande urgence est le risque de l'ictère nucléaire, et malgré les efforts pour diminuer ce risque, il y'a eu une certaine recrudescence.

-Les cas d'ictère nucléaire décrits à l'origine ont surtout été observés chez des nouveaux nés souffrant de maladies hémolytiques. Des concentrations de bilirubine indirecte plus élevées peuvent être sécuritaires chez les nouveaux-nés à terme et en santé ne souffrant pas d'une maladie hémolytique. Il est actuellement impossible de prévoir à quel niveau le nouveau-né risque de développer un ictère nucléaire. En phase aigue l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est un indicateur utile du risque neurotoxique (65)

-Toute grossesse doit être suivie, et la recherche de facteurs de risque de l'hyper bilirubinémie doit être systématique afin de procéder à des analyses sanguines. Les nouveaux-nés sans facteurs de risque identifiés ont rarement un taux sérique de bilirubine totale de plus de 120 mg / l (205 µmol par L).

Et dès que le nombre de facteurs de risque augmente, le potentiel de développer sensiblement des niveaux élevés de bilirubine également s'accroître. Dans ce cadre de surveillance de la grossesse et de l'accouchement, on prescrit un bilan systématique fait de :

- Echographie pelvienne.
- Bilansanguin : Groupage-Rh, Sérologie (Rubéole, Toxoplasmose, VDRL,) Glycémie, Hémoglobine, Albuminurie.
- D'autres examens en fonction du contexte.

Vu la sous estimation clinique de l'ictère, et les sorties précoces des nouveaux-nés normaux. Le dépistage systématique de l'ictère doit se faire, et vu la fiabilité de la bilirubinémie transcutanée, toute maternité doit être équipée d'un bilirubinomètre transcutané, afin de suivre la courbe de bilirubine. Le carnet de santé aussi devrait comporter une case concernant la survenue d'éventuel ictère et des informations sur l'évolution de la bilirubine. Néanmoins, toute valeur à la limite du pathologique doit faire pratiquer un dosage de la bilirubinémie. Le bilan sanguin se limitera initialement:

- Au dosage de la bilirubine totale, de la bilirubine directe et de la bilirubine indirecte.
- A l'hémogramme avec frottis sanguin pour l'étude morphologique du globule rouge et avec taux des réticulocytes.
- Au groupage-rhésus du nouveau-né avec test de coombs direct
- A la C réactive protéine
- Au groupage-rhésus maternel (s'il n'est pas encore réalisé) avec recherche d'agglutinines irrégulières.

Ainsi, par exemple, un nouveau-né qui a obtenu son congé de l'hôpital dans les 24 premières heures de vie doit être vu dans les 24 heures suivantes, quel que soit le jour de la semaine, par une personne possédant la formation nécessaire pour dépister une hyper bilirubinémie néonatale, obtenir immédiatement la mesure de BTc et aiguiller le nouveau-né vers un établissement de traitement, au besoin. Il peut s'agir d'un médecin ou d'une infirmière.(90)

Le moment du dépistage varie d'une équipe à l'autre. Tout le monde s'accorde pour effectuer cette mesure en cas d'ictère clinique, mais certains proposent aussi une mesure journalière et/ou une mesure systématique le jour de la sortie. L'intérêt de la mesure systématique journalière est d'obtenir la cinétique de la progression de l'ictère.

-Il permet pourtant de renseigner sur la fraction neurotoxique de la bilirubine. Le rapport bilirubine totale (mg/dl) sur albumine (g/l) reflète le seuil critique de la bilirubine non liée qui se situe entre 0,8 et 1,2 mg/l.(45)

Enfin Malgré la fréquence des ictères physiologiques, rien n'interdit la présence d'une cause pathologique associée, et donc le test de coombs direct est toujours nécessaire devant tout ictère à BR libre.

partie pratique

I/Introduction

L'ictère est de loin le plus fréquent des symptômes observés à la période néonatale, puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés. L'ictère à bilirubine libre concerne 60% des nouveaux-nés à terme et 90% des prématurés. (3) Son incidence est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, et des sorties précoces des maternités et des services de pédiatrie. (1)

Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous estimation fréquente. (19) L'anamnèse reste fondamentale et doit rechercher des situations à risque; telles que des incompatibilités sanguines fœto-maternelles, l'existence d'un contexte évocateur d'une infection fœto-maternelle, la prématurité, les antécédents familiaux d'hémolyse, de traumatisme obstétrical, d'une souffrance fœtale aigue avec acidose, l'utilisation de médicaments, et le jeun prolongé. (29) L'appréciation de la gravité doit être faite aussi sur le plan biologique par la mesure de la concentration de bilirubine. Il s'agit d'une manifestation banale au cours de la première semaine de vie, mais qui peut toutefois atteindre dans certains cas une intensité telle qu'elle fait courir le risque de l'ictère nucléaire, une complication de haute gravité, due à la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux. Il ne se manifeste pas chez les nouveaux-nés à terme dont la concentration de Bilirubine sanguine totale demeure inférieure à 340 $\mu\text{mol/L}$, et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 425 $\mu\text{mol/L}$.

Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement. (14) L'évaluation de l'ictère et de son évolution ne peut être assurée par la seule inspection clinique, d'où la nécessité d'une « approche systémique » de la prise en charge, c'est-à-dire une démarche codifiée et appliquée dans le cadre de l'organisation d'une chaîne de surveillance. (17) Vu le mauvais pronostic de cette affection ; il faut insister sur la prévention par le renforcement de la surveillance de la femme enceinte, la médicalisation des accouchements et une meilleure coordination entre obstétriciens et pédiatres. (1)

II/Objectifs :

Les objectifs de ce travail sont :

- Etudier la fréquence de cette pathologie.
- **Discuter les facteurs de risque et les causes les plus probables de l'ictère néonatal.**
- Analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives. Et les signe de gravité
- Discuter les modalités thérapeutiques

III/ Matériel et méthodes

1/matériels

- Cette étude porte sur 130 observations des nouveaux-nés présentant un ictère cutanéomuqueux dans le service de néonatalogie et réanimation néonatale au EHS Tlemcen du juillet au aout 2016.
- Nous avons retenu tout nouveau-né âgé entre 1 et 28 jours de vie présentant un ictère cutanéomuqueux soit au cours des consultations, soit au cours d'hospitalisation. soit au cours de contrôle au niveau du service.
- Cette étude inclue les nouveaux-nés à terme et les prématurés.

2/Méthodes

- Il s'agit d'une étude rétrospective. L'exploitation des dossiers s'est faite à partir d'une fiche et a permis le recueil des données concernant les parturientes, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, la date d'apparition de l'ictère chez le nouveau-né, les pathologies associées, le traitement prescrit et l'évolution (annexe1)

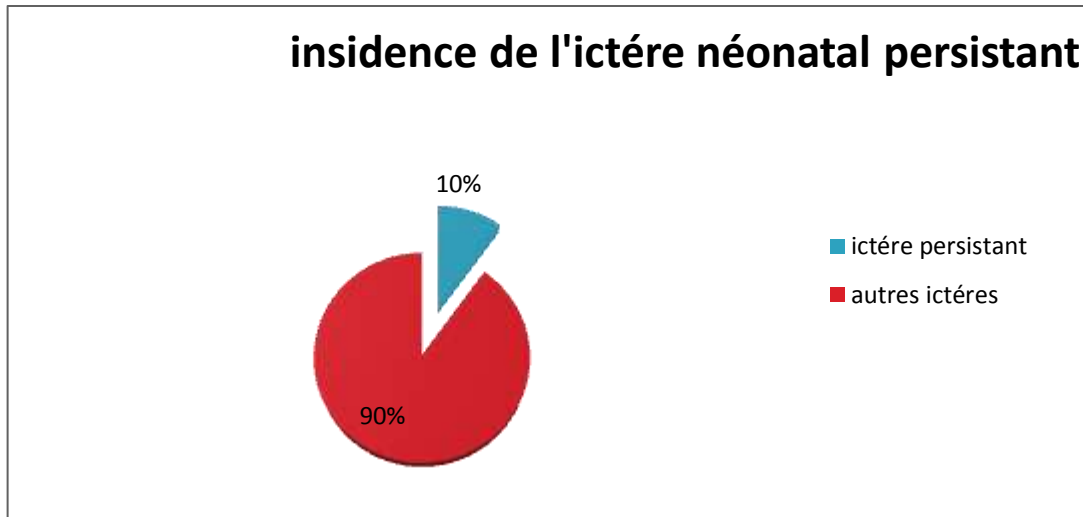
IV/RESULTATS

A. / Epidémiologie.

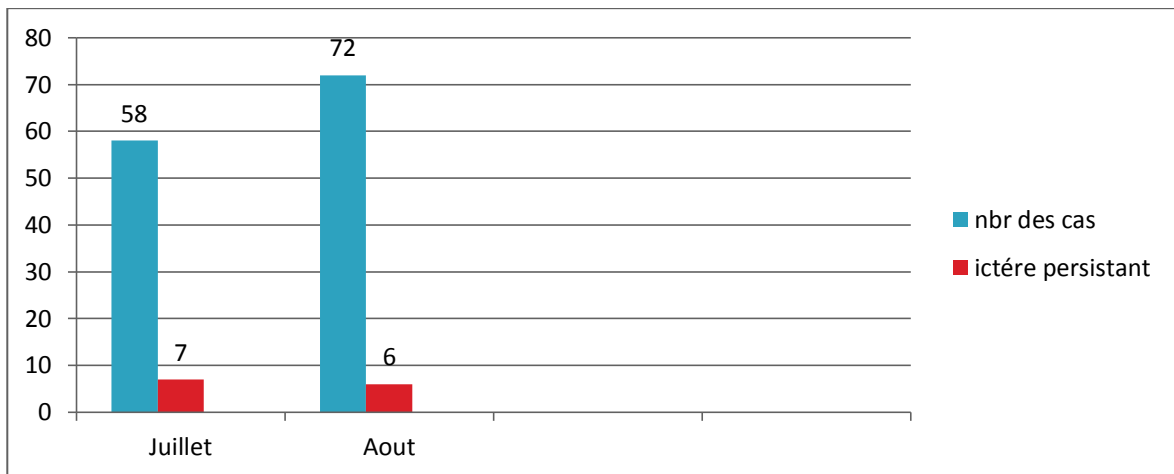
1/ Fréquence.

- Sur 2790 accouchement il y'avait 414 nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie parmi eux 130 présentait un ictère néonatal, durant la période couverte par l'étude sur 130 nouveau nés ictérique, 10% présentait un ictère persistant (n=13).
- L'ictère néonatal touchait 31.40% de la totalité des nouveaux-nés admis au service de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=414).
- L'ictère persistant touchait 3.14% de la totalité des nouveau-nés admis au service de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=414).

insidence de l'ictère néonatal persistant



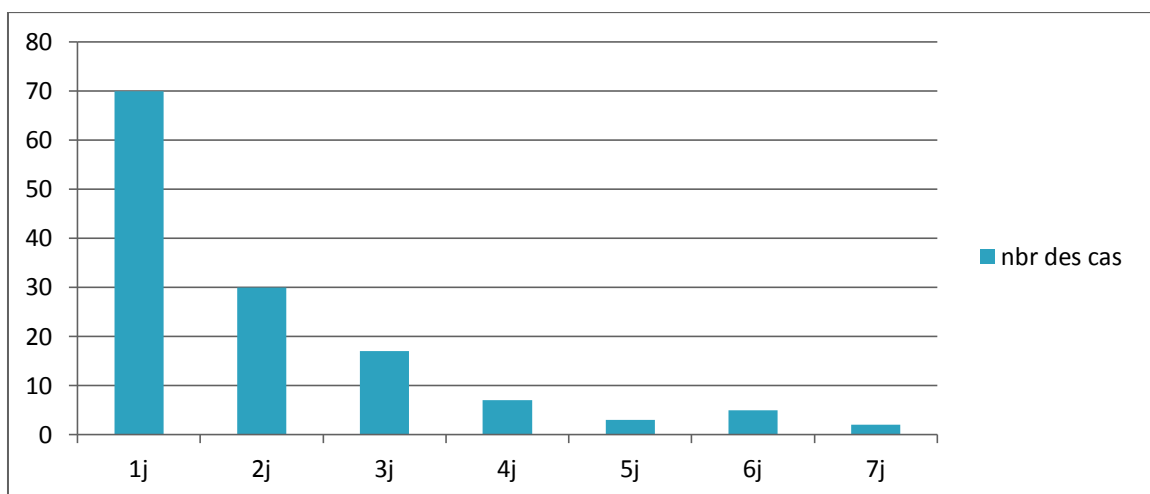
Répartition de l'ictère néonatal selon les mois d'études



2/ Age :

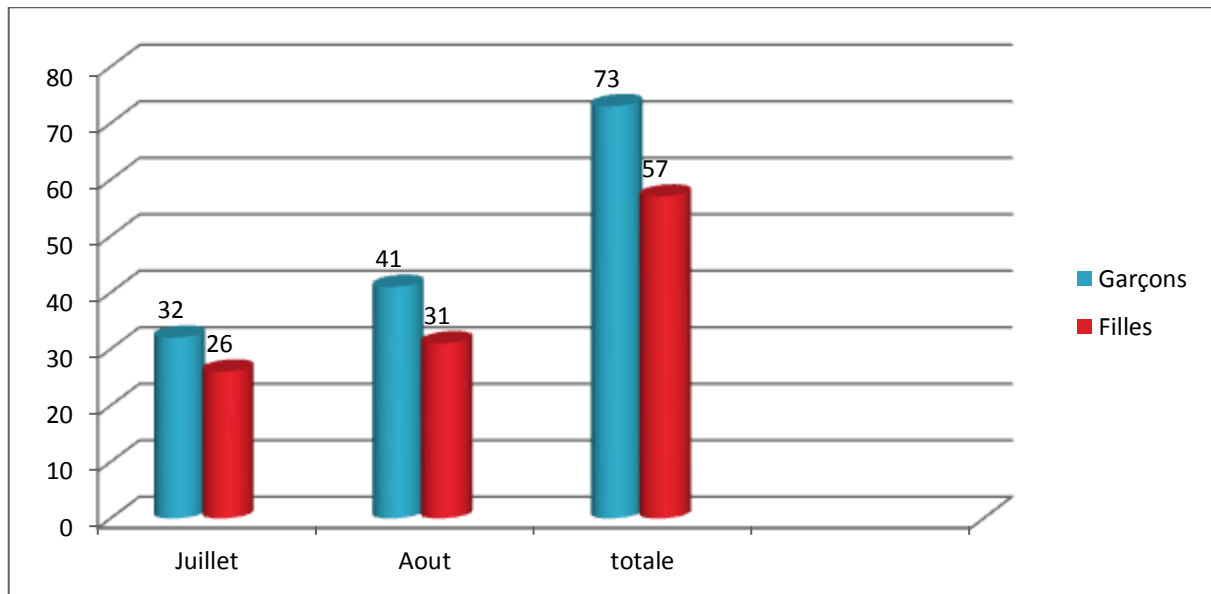
L'âge de La majorité des nouveaux nés dans notre série était ≤ 3 jours.

Répartition des cas en fonction de l'âge d'admission



3- Sexe

Répartition de l'ictère néonatale selon le sexe.



- La répartition selon le sexe montre une prédominance masculine à 56.15%

4/ motif d'hospitalisation:

motif	nbr des cas	%
ICM	75	57.69
SDR	29	22.30
SINN	09	6.69
SIPN	03	2.30
EMD	04	3.07
Prématurité	20	15.38
Hémorragie rétinienne+hématome extra durale	01	0.07
Asphyxie néonatale	01	0.07
RCIU	04	3.07
Fièvre	17	13.07
Polypnée isolé + toxoplasmose chez la mère	01	0.07
Rectorragie	01	0.07

SD hémorragique cutané	01	0.07
Hémorragie cérébro-méningé+paralysie faciale	01	0.07
Pustule péri-ombilicale	01	0.07
omphalite	02	1.58
Syndrome poly malformatif	01	0.07
Vomissement+DSH	01	0.07
infection urinaire	01	0.07
Etat de mal convulsive	01	0.07
bronchiolite	02	1.58

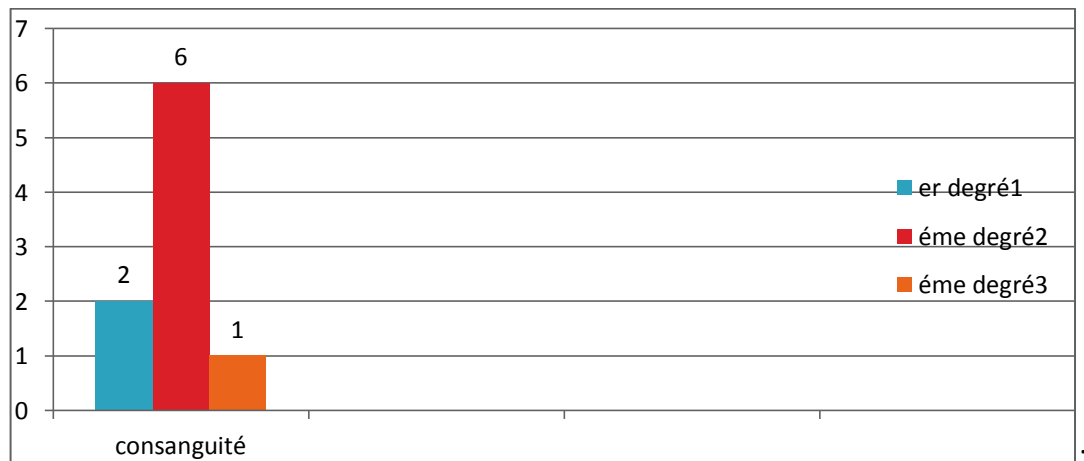
Le motif d'hospitalisation le plus évident était l'ictère suivi par SDR puis prématurité et fièvre

C/ENQUETE ANAMNESTIQUE

1/ Caractéristiques maternelles

a) Consanguinité

Répartition de l'ictère néonatale selon la Consanguinité



- La consanguinité a été relevée dans 09 cas soit 06.9 % des cas dont 2 cas de 1^{er} degré, 6 cas de 2^{ème} degré et 1 cas de 3^{ème} degré.

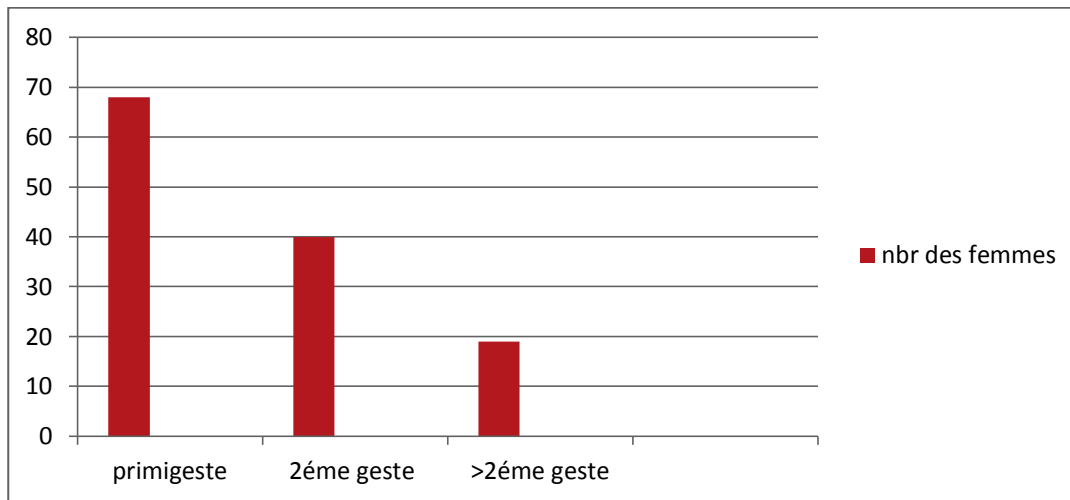
b) Age maternel

- Dans notre étude la moyenne d'âge maternel est de 24±5 ans avec une tranche d'âge qui varie entre 16 et 41 ans.

c) Gestation

- La moitié des mères sont primigestes (54%) tandis que la gestation varie entre 1 et 6.

Répartition de l'ictère néonatal selon le nbr des Gestation



d) Avortement :

- 6 cas d'avortements soit 4.72 %

e) Antécédents de décès :

- 4 cas de MFIU soit 3.14 %

f) Transfusion sanguine :

- aucun cas d'antécédents transfusionnel chez la mère n'a été noté.

g) Antécédents de prématurité et d'ictère néonatal dans la fratrie :

- les antécédents de prématurité dans la fratrie ont été notés chez 05 femmes soit 3.93%.
- Les antécédents d'ictère néonatal dans la fratrie : 2 cas soit 1.61%

2/ Grossesse actuelle.

a) Anamnèse infectieuse :

- Dans notre étude, d'après l'interrogatoire, on a noté 12 nouveau-nés avec anamnèse infectieuse positive soit 09.23 % :

1 cas d'infection génitale non traité

1 cas d'infection urinaire.

09 cas de rupture prématurée des membranes.

1 cas de fièvre le jour d'accouchement.

• Pathologies associées :

2 mères ont présentées une HTA gravidique dont une présente un pré éclampsie
une mère a présenté une thyroïdectomie.

04 mères ont présentées un diabète gestationnel

3/ Accouchement.

3-1/Lieu d'accouchement :

- Dans notre étude tous les accouchements se sont déroulés dans des structures médicalisées soit 100%.

3-2/Voie d'accouchement :

Dans les 130 cas :

- 99 accouchements se sont déroulés par voie basse soit 76.15 %.
- 28 accouchements par césarienne soit 21.53 %.
- 03 cas d'utilisation de forceps soit 2.30%

3-3/Liquide amniotique

- Dans tout les cas le liquide amniotique était clair.

3-4/Age gestationnel :

- 76.92% des nouveau-nés sont à terme, 23.07% des cas sont des prématurés et aucun cas de dépassement de terme.

Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel

Age gestationnel	Nbr des cas	%
31-36 SA	30	23.07
37-41 SA	100	76.92
>42 SA	00	00

3-5/APGAR :

- 25 nouveau-nés avaient un Apgar à 10/10 , 5 avaient un Apgar à 6/10 et 3 avaient un Apgar à 8/10 à 5 minutes après la naissance, puis à 10/10 à 10 minutes.

3-6/Poids à la naissance :

- Dans cette étude, 37.69% des nouveau-nés avaient un poids idéale, 04 nouveau-nés étaient des macrosomes et 1 nouveau-nés était hypotrophe.

Répartition des cas en fonction du poids à la naissance.

Poids (kg)	nombres	%
<1.5	1	0.77
[1.5-2[13	10
[2-2.5[14	10.77
[2.5-3[20	15.38
[3-3.5[49	37.69
[3.5-04[15	11.54
>04	04	3.07

3-7/Allaitement:

- Dans la moitié des cas, les nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein, et dans 10% des cas l'allaitement étaient artificiel.

Tableau 4 : Répartition des cas en fonction du mode d'allaitement

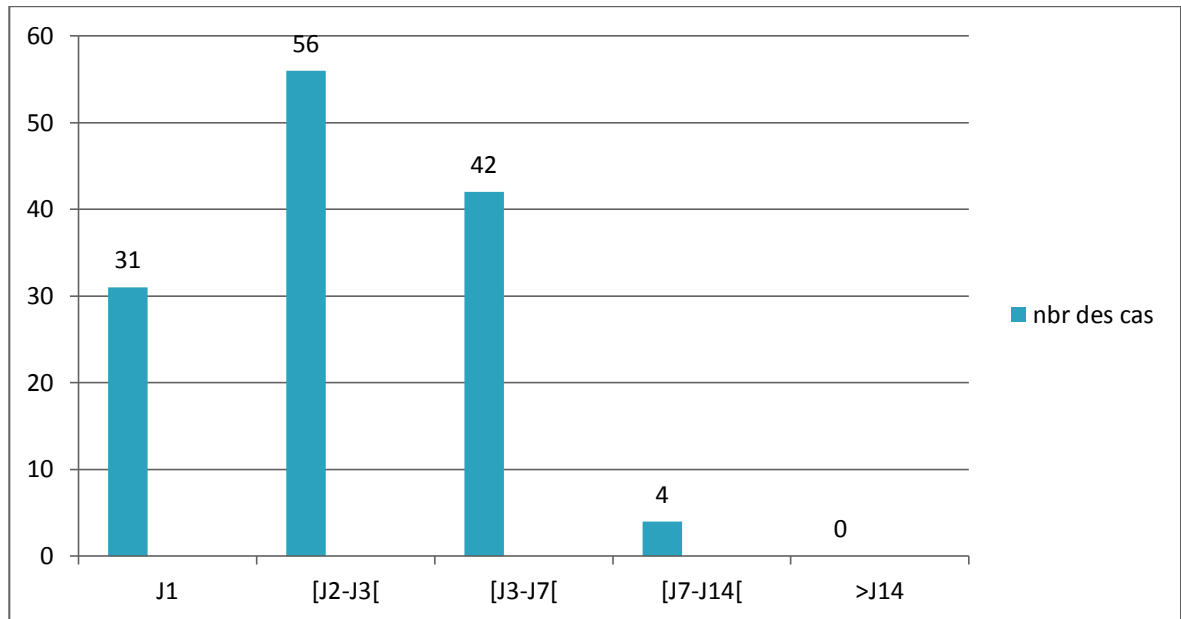
Alimentation	Nbr des cas	%
Allaitement maternel	65	50
Lait artificiel	13	10
Mixte	52	40
Totale	130	100

4/ Données cliniques.

4-1/ Début de la symptomatologie.

- Dans 66.92% des cas l'ictère est apparu avant 3 jours, et presque un 1/4 des cas dans les 1ères 24h

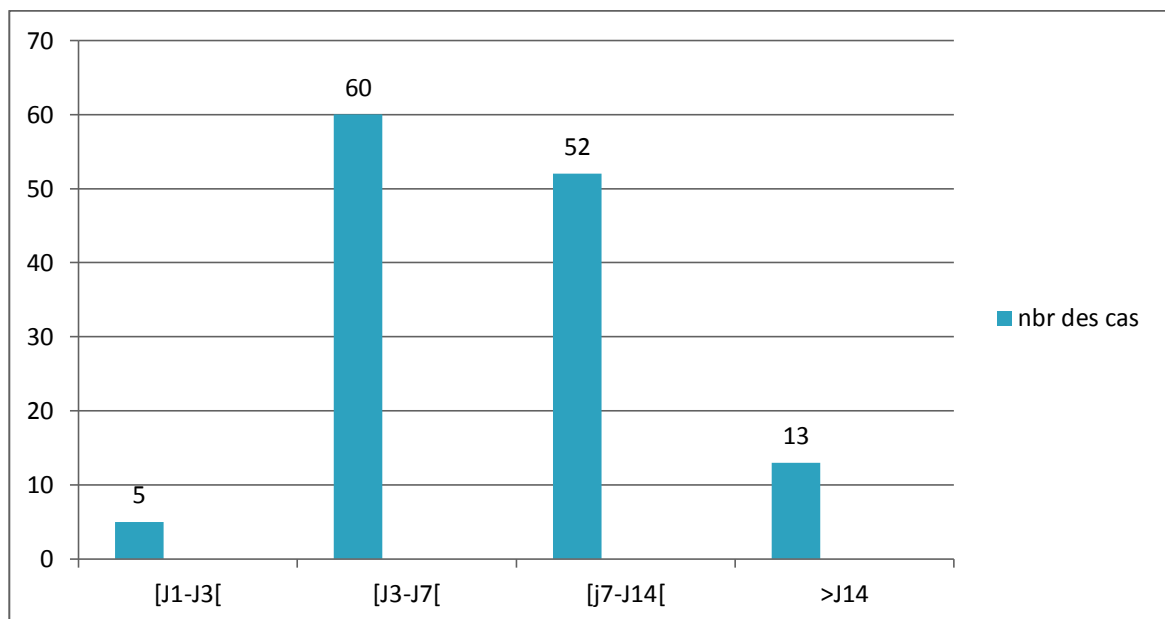
Répartition des cas en fonction de l'âge d'apparition d'ictère



4-2/ Durée d'évolution de l'ictère.

- La durée moyenne d'évolution de l'ictère était entre 5 et 09 jours avec des extrêmes allant de 14 à 20 jours et un nouveau-né allait à 23 jours

Répartition de l'ictère néonatal selon la durée d'évolution



4-3/ Signes cliniques associés :

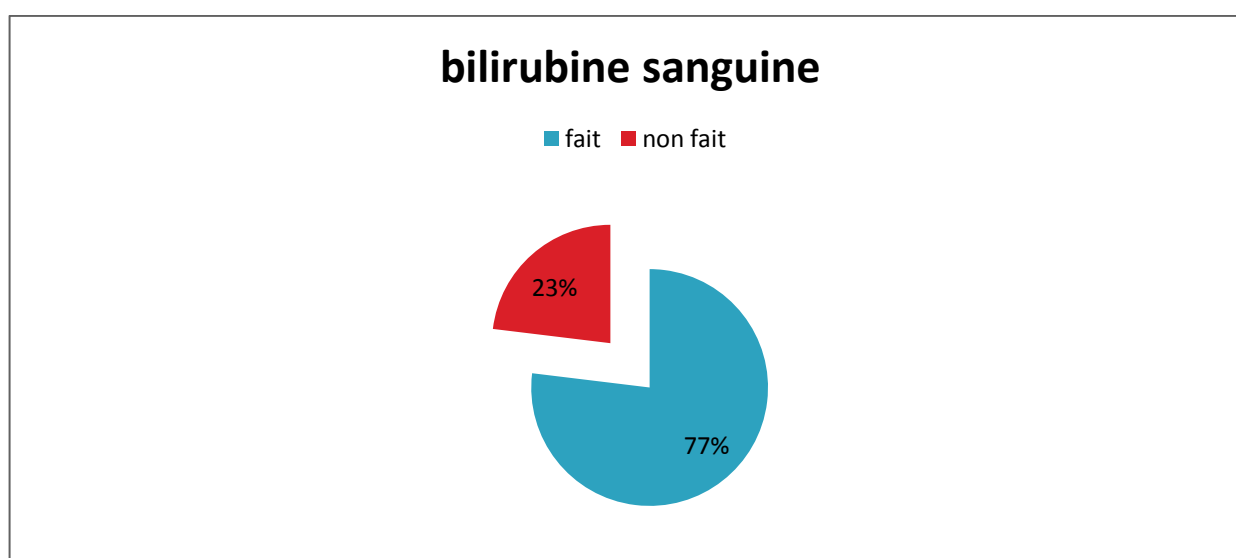
Tableau IX : Principaux signes cliniques associées à l'ictère.

		Signes cliniques	Nombre de nouveau-nés
Signes fonctionnels	Fièvre	38°	18
		39	06
		41.2°	01
	urine foncé		0
	Selles décoloré		0
signes respiratoire	SDR		22
	Cyanose du mbr inf		02
	Râle crépitant		01
	Polypnée isolé		01
Les signes digestif	Appendicite sub aigue chronique		01
	Ballonnement abdominale		03
	Diarrhée		03
	VMS en jet post prandiale		01
Les signes neurologiques	Hépatomégalie (stade 2)		01
	Splénomégalie (stade 2)		01
	Hypotonie axiale		04
	Paralysie faciale		01
	convulsion		01
	Sussions faible		01
Les signes hémorragiques	céphalhématome		00
	Hématome extra durale		01
	Sd hémorragique cutané		01
	Rectoragie		01
Hémorragie rétinienne		01	
Hémorragie cérébro méningé		01	

Signes cutanés	omphalite	02
	Pustule péri-ombilicale	01
	Ecchymose sur l'oreille	01
Autres signes	LCH	00
	Sd malformatif	01

5/ Données biologiques.

5-1/ Dosage de la bilirubine sanguine.

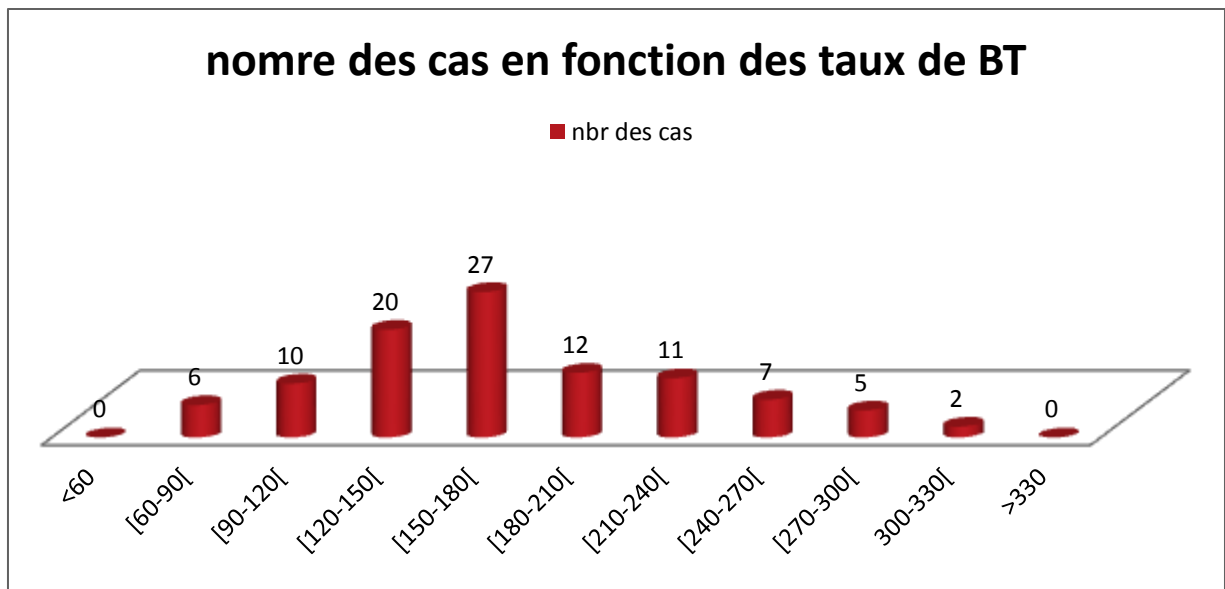


5-1-1/La bilirubine totale :

Tableau 9 : Répartition des cas en fonction des taux de la bilirubine totale

bilirubine total (mg/l)	Nouveau-nés N=130	%
Non fait	30	23.07
[60-90[06	6.92
[90-120[10	7.69
[120-150[20	18.46

[150-180[27	14.61
[180-210[12	0.1
[210-240[11	6.92
[240-270[07	4.61
[270-300[05	4.61
[300-330[02	1.53
>330	01	0.77
totale	130	100



5-1-2/Bilirubine libre :

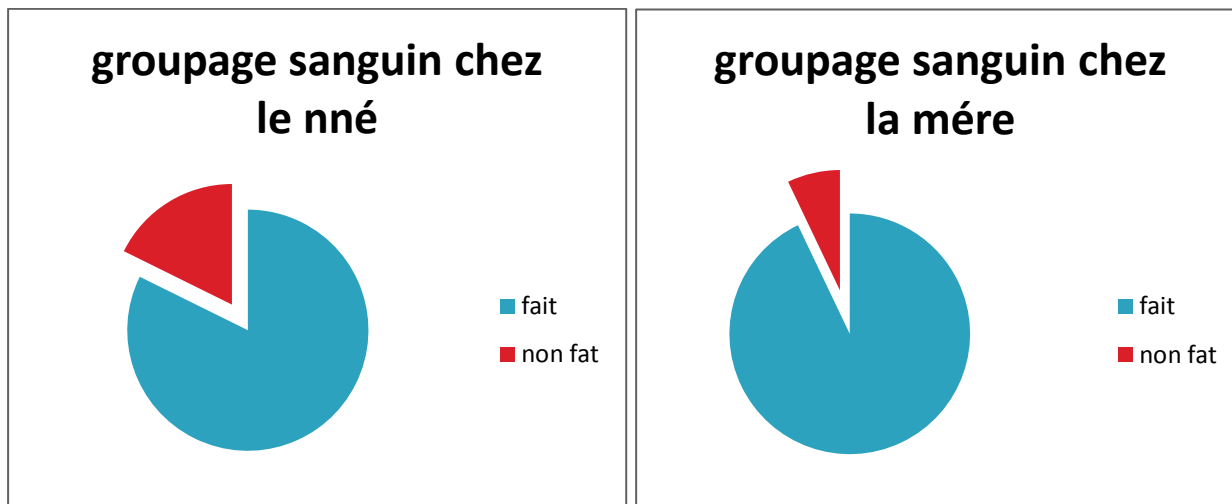
-Le taux moyen de la bilirubinémie libre est de 133.5 mg/l, ses valeurs varient entre 75 et 200 mg/l.

5-1-3/Bilirubine libre / bilirubine totale :

-Le rapport bilirubinémie libre sur bilirubinémie totale varie entre 0.66 et 0.95. Il est >0.80 dans 85% des cas soit 85 nouveaux-nés.

5-2/ Groupage ABO/Rhésus.

-Il a été recueilli chez 82% des cas soit 107 nouveau-nés et 92.91 des mères soit 118.



5-2-1/Système ABO :

-Le groupe O est le plus fréquent chez presque la moitié des nouveau-nés suivi par le groupe A. De même, pour les mères, le groupe O est le plus fréquent suivi le groupe A.

Tableau 10 : Répartition des cas en fonction du groupage ABO

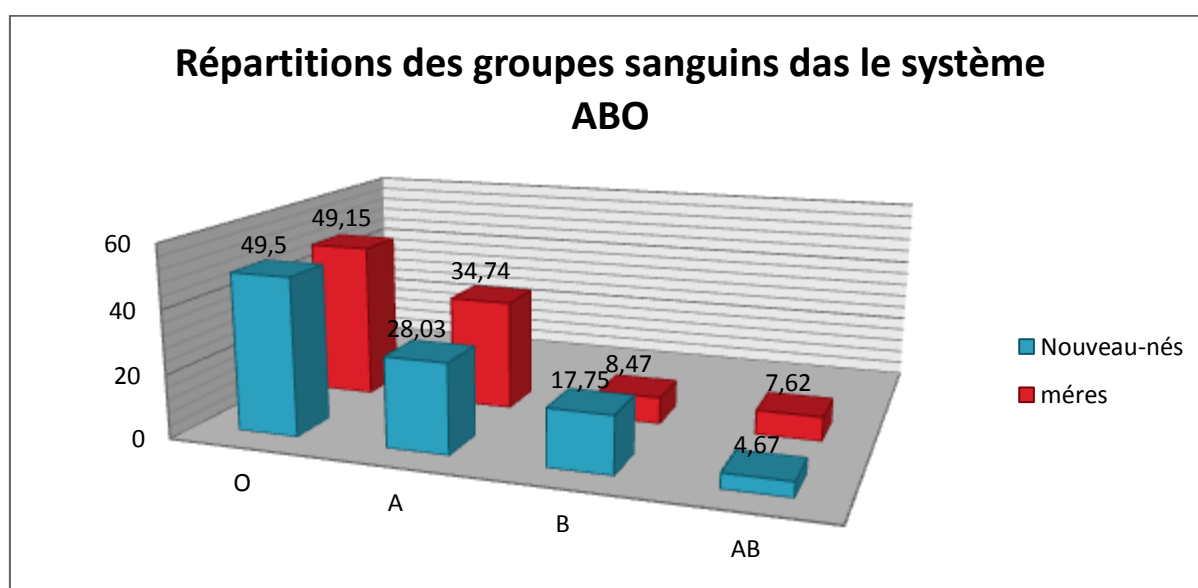
GROUPE SANGUIN	Nouveau-nés=107		Mères n=118	
	cas	%	cas	%
O	53	49.5	58	49.15
A	30	28.03	41	34.74
B	19	17.75	10	8.47
AB	05	4.67	09	7.62

5-2-2/Système Rhésus :

-La majorité des nouveau-nés et des mères inclus dans notre étude ont un rhésus positif.

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction du groupage rhésus

GROUPE SANGUIN	Nouveau-nés=107		Mères n=118	
	cas	%	cas	%
Rhésus positif	96	89.71	105	88.98
Rhésus négatif	11	10.28	13	11.01



5-3/ Test de Coombs.

-le test de coombs direct est réalisé chez 100 nouveau-nés soit 76.92 % des cas, le test de Coombs s'est révélé négatif dans tous les cas.

-Le test de Coombs indirect est réalisé chez 02 mères et il s'est révélé négatif.

5-4/numération formule sanguine:

-Tout les nouveau-nés ont bénéficié d'une numération formule sanguine , 32 cas ont Révélé des anomalie soit 24.61%

anomalies		Nbr des cas
anémie	Sévère	02
	modéré	16
Hyperleucocytose		08
Leucopénie		01
thrombopénie		05

5-5/ Autres examens en fonction de l'orientation clinique.

5-5-1/Bilan thyroïdien :

-Des dosages de TSHus, T3 et T4 ont été réalisés chez 14 cas soit 10.77%, les résultats ont été normaux chez 12 cas, 1 révélé une hypothyroïdie.

5-5-2/Dosage de G6PD :

-Aucun des malades n'a bénéficié d'un dosage du G6PD

5-5-3/Dosage de pyruvate kinase :

-Aucun des malades n'a bénéficié d'un dosage du pyruvate kinase

5-5-4/CRP :

-Réalisée chez 120 nouveau-nés, le dosage de la protéine C réactive fluctuait entre 0 et 120 mg/l avec une moyenne de 9.20 mg/l

Répartition du nbr des cas selon le dosage de la protéine C réactive

		Nbr des cas (n=130)	%
Fait		110	84.61
Non fait		20	15.38
Négatif		91	82.72
positif	12mg/l	07	6.36
	24mg/l	04	3.63
	36mg/l	02	1.81
	48mg/l	05	4.54
	120mg/l	01	0.90

5-5-7/ECBU

-Il a été pratiqué chez 8 nouveau-nés dont les résultats se sont révélés négatifs dans tous les cas.

6- Bilan radiologique :

6-1/Radiographie pulmonaire

Tableau XXI : Radiographie pulmonaire

		Nbr des cas	%
Fait		25	19.23
Non fait		105	80.76
Normal		24	96
anormal	pneumothorax	01	4

6-2/Echographie abdominale:

-Réalisé chez un nouveau-né révélé une hypertrophie de pylore

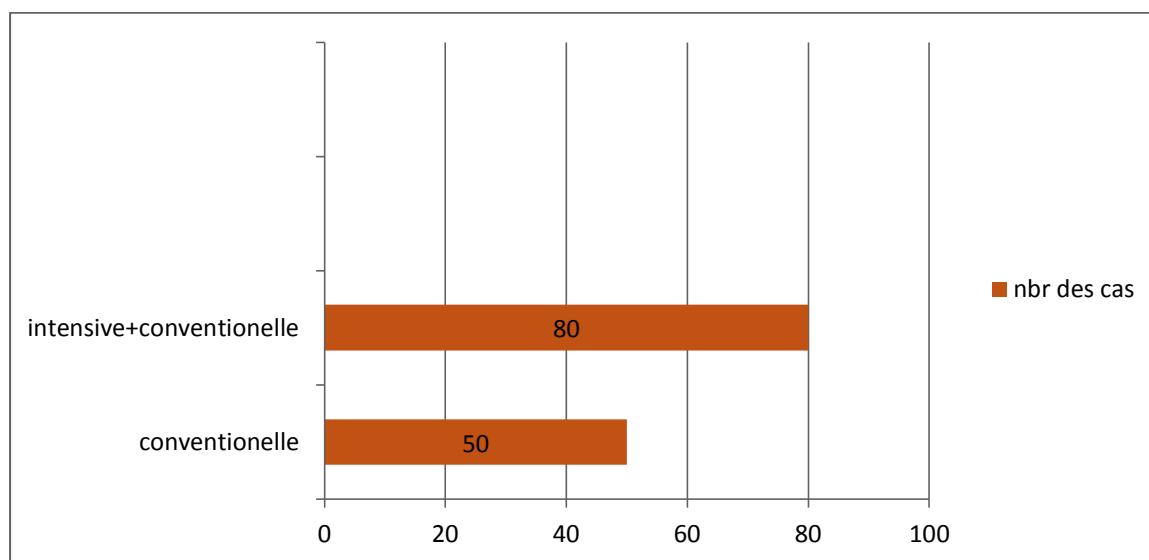
D/ prise en charge thérapeutique.

1/Photothérapie

-La photothérapie conventionnelle a constitué le traitement de première intention Pour la totalité des malades inclus dans notre étude, réalisée pendant 24 h ou 18 h précédé par 6h de l'intensive jusqu'à la normalisation des chiffre du BTc.

Répartition des cas en fonction du nombre de séance de

Photothérapie



2/ Exsanguino-transfusion.

-aucun malade na bénéficié d'exsanguino-transfusion pendant la période d'étude.

3/ Autres.

3-1/Transfusion.

- La transfusion est réalisée chez deux nouveau-nés qui présentent une anémie sèvres

E/EVOLUTION

Ictère nucléaire: Aucun cas d'ictère nucléaire.

Mortalité néonatale: Il ya 02 décès soit 1.54 un décédé a j 7 et l'autre a j 9.

F/ Surveillance.

-La surveillance de l'évolution des malades hospitalisés intéressant notre série, est basée sur des critères cliniques : la régression de l'ictère, la prise de poids et une bonne prise du biberon.

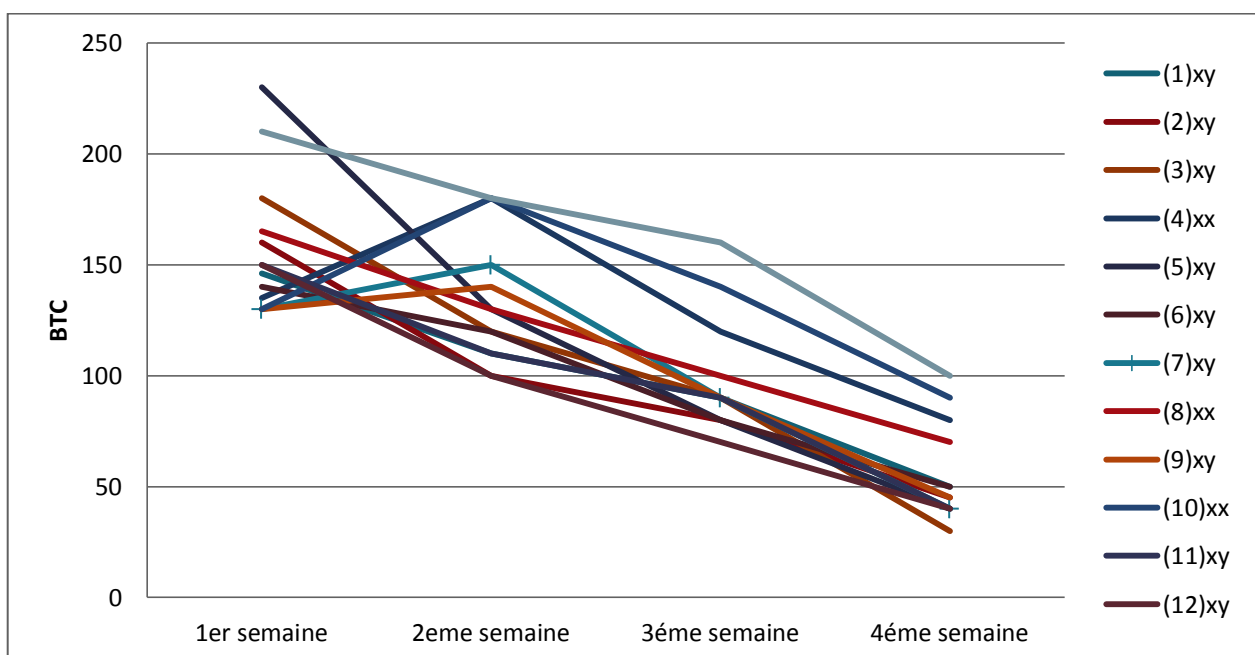
-La bilirubine transcutané a été effectué chez tout les nouveaux-nés après la photothérapie.

- Le dosage de contrôle de la bilirubine totale et libre après la photothérapie, a été effectué chez presque la totalité des nouveau-nés et a montré une régression de la BT et de même pour la BNC, l'évaluation de la disparition de l'ictère chez ces nouveaux-nés est jugée cliniquement et par le bilirubinomètre qui a montré une régression de BTc.

- un 3ème dosage de bilirubine effectué chez 13 nouveau-nés après j14 a montré une persistance de l'élévation des chiffres des BT et BNC.

Ces nouveaux-nés sont surveillé a l'aide du bilirubinomètre qui a montré une régression progressive du BTC.

Répartition des ictères persistants en fonction du moyen du BTC



G/ Les causes de l'ictère persistant

- 1 cas d'hypothyroïdie
- 1 cas d'infection urinaire
- 1 cas d'hypertrophie de pylore
- 10 cas indéterminé

V/DISCUSSION

1- Difficultés et limites de l'étude.

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers surtout que la durée d'hospitalisation était généralement courte et des données manquantes dans certains dossiers.

On a également rencontré des difficultés à contacter tout les familles des nouveau-nés à chaque contrôle, même on a récupéré la majorité des résultats en consultant les cartons de suivi.

2- Epidémiologie:

2-1- Fréquence :

L'ictère à bilirubine libre contrairement aux choléstases néonatales constitue le type le plus fréquent [64]. Son incidence est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, des groupes sanguins et des sorties précoces des maternités. L'incidence est plus élevée dans l'Est asiatique et chez les Indiens de l'Amérique et basse chez les Afro-Américains.

Les Grecs vivant en Grèce ont une incidence plus élevée que celles d'origine grecque vivant en dehors de la Grèce. L'incidence est plus élevée dans les populations vivant à haute altitude. Un taux d'incidence au Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 ictères pour 1000 naissances vivantes ($B > 350 \text{ umol/l}$). Au Danemark, en 2000-2001, une incidence de 25 pour 100 000 naissances était notée pour des ictères sévères au-delà de 385 umol/l [67]. Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des $B > 350 \text{ umol/l}$, de 1,5 pour 1000 naissances des $B > 430 \text{ umol/l}$ et de 10 pour 100 000 naissances pour des $B > 500 \text{ umol/l}$ [68].

Dans notre étude 130 nouveau nés ont présentés un ictère sur 414 cas hospitalisés. Ils ont été hospitalisés soit pour un ictère soit pour un autre problème de santé et qui ont présenté l'ictère au cours de leurs hospitalisations.

De nombreux progrès tels qu'un meilleur suivi des grossesses et donc du dépistage de l'allo-immunisation rhésus ou l'amélioration des appareils de photothérapie ont fait croire que l'ictère nucléaire était une pathologie du passé. Mais récemment des publications anglo-saxonnes [69, 70] ont rapporté un nombre croissant d'ictères nucléaires, y compris chez le nouveau né à terme. Les raisons en sont probablement multiples, mais la principale semble être la généralisation des sorties très précoces avant 48 heures voir 24 heures sans réseau de soins corrects à domicile.

2-2- Sexe :

L'ictère touche plus fréquemment les garçons que les filles [73] [74] [75]. Et plusieurs auteurs le considèrent comme un facteur de risque [76]. La relation entre le sexe et l'hypérbilirubinémie néonatale a été soulignée par Shai Lin et Coll. (77). Il a noté l'importance du sexe masculin in chez les nouveau-nés ictériques. Cependant il n'a donné aucune explication à cette constatation.

Cette prédominance masculine a été signalée par de nombreux auteurs. MANZoor A. Arif (88) trouve 60,4 % de garçons au Pakistan.

Dans notre série également, 56.15% des nouveaux-nés ictériques hospitalisés sont des garçons

3/ENQUETE ANAMNESTIQUE

3-1/ Caractéristiques maternelles

02 nouveau-nés dans notre série sont issus d'un mariage consanguin de 1er degré soit 1.53 %, 6 de 2ème degré soit 4.61% et 1 de 3ème degré soit 0.76%

Les antécédents de prématurité dans la fratrie ont été notés chez 05 femmes soit 3.93%.

L'antécédent d'ictère sévère dans la fratrie est reconnu comme facteur de risque d'HB, le risque étant 3 à 12 fois plus élevé selon le degré de sévérité de l'ictère dans la fratrie [88].

-Dans notre étude, un cas similaire dans la fratrie est retrouvé dans 2 cas soit 1.61

L'analyse anamnestique des antécédents de nos cas a objectivé que l'âge maternel moyen 24 et que 54% des mères sont des primigestes.

-Les manœuvres obstétricales constituent également des facteurs étiologiques de l'ictère néo-natal. Elles peuvent être responsables de la survenue de causes directes d'ictère: par exemple le céphalohématome, l'hématome du cuir chevelu.

-D'autres facteurs comme les leucorrhées (constituant parfois des signes indirects d'infection), la rupture prématurée des membranes, une hépatite pendant la grossesse, exposent à coup sûr, le nouveau-né à l'infection néo-natale (82). D'autres affections maternelles, comme la syphilis, peuvent être transmises par une mère à son enfant. Dans une étude portant sur 12 023 parturientes, Shai LINN et coll. (77) notent 241 cas de rupture prématurée des membranes .22,2 % de ces femmes ont eu des enfants ictériques. Cependant, la cause directe de l'ictère n'a pas été mentionnée. Liserait plus intéressant de savoir si ces ictères étaient d'origine infectieuse ou pas.

- Dans notre série, nous avons enregistré 09 cas de rupture prématurée des membranes, 1 cas d'infection génitale non traitées, 1 cas d'infection urinaire et 1 cas de fièvre le jour d'accouchement. Toutes ces femmes ont eu des enfants dont l'étiologie de l'ictère pouvait être rattachée à ces facteurs.

3-1-5/Accouchement :

Plusieurs études ont montré que le clampage tardif du cordon et les extractions instrumentales par forceps ou ventouse sont des facteurs favorisants reconnus de l'ictère néonatal. Les extractions instrumentales étant peut-être à l'origine d'une stimulation de l'hème-oxygénase liée au stress [83].

L'utilisation d'ocytocine au cours du travail augmente l'incidence de l'HB néonatale [84 ; 85 ; 86]. Mais il existe une controverse [87] et le mécanisme en cause n'est pas bien défini.

L'anesthésie péridurale surtout avec l'utilisation de xylocaïne est aussi incriminée [88].

Des taux relativement importants des accouchements par voie basse sont marqués dans notre étude soit 76.15 % , 28 césarienne soit 21.53 % et 03 cas d'utilisation de forceps soit 2.30%

3- 1-6/Allaitement :

De multiples études ont démontré au cours des 25 dernières années une forte association entre l'allaitement maternel et l'HB du nouveau-né [61]. L'étude de Schneider [89] met en évidence un risque 3 fois plus important pour les nouveaux-nés recevant un allaitement maternel d'avoir une BT >120 mg/l par rapport aux enfants recevant un allaitement artificiel, et un risque 6 fois plus important d'avoir une BT >150mg/l.

L'association de plusieurs mécanismes (augmentation du cycle entérohépatique, diminution de la glucurono-conjugaison) est probablement à l'origine de l'ictère au lait de mère [61].

La poursuite de l'allaitement maternel est préconisée chez les enfants ictériques à terme et proches du terme ne présentant pas d'autres pathologies associées [63].

Presque la moitié des nouveau-nés inclus dans notre étude étaient allaités exclusivement au sein.

4/ ASPECT CLINIQUE

-L'évaluation de l'ictère et de son évolution ne peut être assurée par la seule inspection clinique [90], et des principaux travaux américains insistent sur la nécessité d'une « approche systémique » de la prise en charge, c'est-à-dire une démarche codifiée et appliquée dans le cadre de l'organisation d'une chaîne de surveillance. La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyper bilirubinémie grave semble être le recours à une mesure extrapolée de la Bilirubine sanguine totale (BST) [76].

Dans ce cadre l'académie nationale de médecine (Paris) a communiqué en 2003 des recommandations dans ce sens en insistant sur l'importance de la surveillance pluriquotidienne de l'ictère à l'aide d'un bilirubinomètre transcutané, et la continuité de la surveillance à domicile, et sur l'importance d'organiser un recueil des données et de les exploiter afin de répondre aux questions ouvertes sur la probabilité de l'ictère nucléaire en fonction du niveau maximal de bilirubine atteint [91].

-Des données récentes tirées du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP)[76,92] ont démontré que 185 des 289 nouveaux-nés atteints d'hyper bilirubinémie gravissime se sont présentés après leurs sortie de l'hôpital. Il serait possible de procéder au dépistage universel de la BST ou de la bilirubine transcutanée (BTc) avant la période la plus à risque [76, 93,94, 95, 96] et d'utiliser les résultats pour déterminer le profil de risque et personnaliser le suivi. De plus, l'évaluation clinique de la jaunisse ne permet pas de diagnostiquer l'hyper bilirubinémie. La jaunisse ne ressort pas à l'examen clinique lorsque la concentration de BST est inférieure à 68 $\mu\text{mol/L}$. Ruskin et al [76,97] ont démontré lors d'une étude une différence pouvant atteindre 100 $\mu\text{mol/L}$ entre l'évaluation visuelle de la concentration de bilirubine et les résultats de laboratoire. Dans une autre étude [98], on repérait la jaunisse chez tous les nouveaux-nés dont la concentration de BST dépassait 204 $\mu\text{mol/L}$, tandis que dans une autre étude encore [99], les déontologues n'ont pas remarqué de jaunisse chez 19 % des nouveaux-nés ayant une concentration de BST aussi élevée. Même si aucun essai prospectif et contrôlé n'a été mené pour évaluer l'efficacité ou le lien coût bénéfice du dépistage universel, cette solution semble constituer une stratégie raisonnable, et une étude d'observation [100] la qualifiée d'efficace.

-Dans notre série, sur les 2790 nouveaux- nés, 414 sont hospitalisés entre 1 juillet et 31 août 2016 parmi eux 130 présentait l'ictère. L'évaluation a été faite sur l'estimation visuelle de la jaunisse et par la bilirubinomètre, et le dosage de la bilirubine a été effectué en fonction de l'intensité de l'ictère; des antécédents maternels ; et des signes cliniques associés.

-Les caractères de l'ictère sont liés à son étiologie. Les causes de l'ictère néo-natal étant multiples (101), on comprend que les aspects cliniques soient très variés.

-TADY (M.B.) et coll., signalent que 39,5 % d'ictères néo-nataux colligés sur une période de 6 ans, sont précoces (avant le 3e jour de vie). Dans 100 % des cas, l'ictère est franc

-KANGAIH (D.) (80) note dans sa série une prédominance des cas où l'ictère est apparu entre le 2eme et le 5eme jour de vie, sans rapporter de chiffres.

-les résultats obtenus par Rostami et al. Qui ont objectivé 32% d'ictère précoce [102].

-D'ailleurs, GARCIA [103] a remarqué un début d'ictère dans les 3 premiers jours de la vie chez 61 % des malades.

-Dans notre travail on remarque une prédominance des nouveaux-nés âgés de 0 à 3 jours (66.92 %) et presque un 1/4 des cas dans les 1ères 24h. Les aspects cliniques de l'ictère sont variables, allant du sub ictère à l'ictère généralisé, cutanéomuqueux franc.

• Les signes cliniques associés:

1°) L' hépatomégalie et la splénomégalie: L'association d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie à un ictère dépend de l'étiologie de ce dernier. KANGPH (O.) (80) ne trouve aucun cas dans son travail.
-dans notre travail il ya une splénomégalie et une hépatomégalie.

2°) Le syndrome hémorragique

Nous mentionnons 01 cas de Sd hémorragique cutané et 01 cas de Rectorragie.

3°) Le syndrome infectieux

Il n'a pas été étudié par la plupart des auteurs qui se sont intéressés aux étiologies des ictères néo-nataux (81) (78) (80) (77)

-dans notre étude le syndrome infectieux est retrouvé dans 23.07% des cas.

5/Groupage ABO/Rh :

Le groupage ABO/Rh a un intérêt très important les incompatibilités foeto maternelle (IFME) et ictère+infection urinaire [104 ; 105 ; 106]

Les nouveau-nés issus de mères rhésus négatif et du groupe sanguin O ont plus de risque d'avoir un ictère néonatal par IFME dans le système Rhésus et le système ABO [104].

Plusieurs études ont montré des prédispositions, chez les nouveau-nés ictériques, aux infections urinaires aiguës ou récurrentes pour certains antigènes de groupe sanguin, notamment le groupe sanguin B. [105 ; 107].

-dans notre étude Le groupe O est le plus fréquent chez presque la moitié des nouveau-nés et même chez la mère, le rhésus négatif chez 10% des NNé et 11% des mères.

6 /Les étiologies

a) Ictères à étiologie unique

.1. - L'infection néo-natale:

Son importance a été soulignée par la plupart des auteurs (81) (78) (80). Dans tous les cas, elle figure parmi les 3 premières causes d'ictère néo-natal.

-KUAKUVI et coll.: Sur 185 nouveau-nés ictériques, ils trouvent une étiologie infectieuse à 82 d'entre eux. Dans les deux cas, l'infection occupe la première place dans les causes d'ictère néo-natale.

-l'hépatite néo-natale domine nettement dans les travaux de KANGAH (O.) et coll. (80) avec 8 cas sur 20.

- Les septicémies occupent la première place dans les résultats de KUAKUV 1 (N.) (78) et de TADY (M. B.) (81).

- Ceci serait intéressant, dans la mesure où l'on sait que 10 %environ des mères Ag Hbs positif transmettent l'antigène à leur enfant (1. DIOP MAR et coll. (73), B. YVONNET et coll. (82).

- D'autres auteurs on rattaché cette étiologie à des ictères néo-nataux (81) (80). OUATTARA (B.) dans sa thèse sur les méningites purulentes néo-natales à Dakar (47) trouve un ictère chez 6 %de ses patients. Dans 2,7 %des cas, c'est l'ictère qui a motivé la consultation au service des maladies infectieuses où elle a réalisé son travail.

-N.G. (S.H.) et RAWSTRON (J.R.) (103) insistent sur la nécessité de faire un examen bactériologique des urines chez les enfants ictériques. Ceci n'a pas été systématique chez nos enfants.

Cependant, l'infection urinaire a été retenue une fois. D'autres études faites à Dakar ont signalé des cas (78). Il faut donc penser à rechercher cette étiologie chez les ictériques.

-dans notre série l'infection néonatale représente 23.07%

2. - La prématurité

KUAKUVI et Coll. (78) l'ont déjà souligné que ce nombre ne traduit pas **l'importance** réelle de la prématurité dans la survenue de l'ictère néo-natal.

-Dans notre étude il ya 30 prématurée soit 23.07%

-Le poids de naissance dans 28 cas, il est inférieur à 2 500 grammes, soit un taux de 21.53 %. De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur la relation entre le poids de naissance et l'ictère néo-natal (21). Le faible poids de naissance est retrouvé dans 26 % des cas par KANGA H(D.) (80) et dans 23 %des cas par KUAKUVI (N.) (78)

- Les résorptions sanguines. Elles sont représentées par les résorptions de céphalohématome ou d'hématomes divers --aucun cas dans notre étude. Ce résultat est déféré de celui KUAKUVI (N.) et KANGAH (O.) (80) qui ont trouvés des chiffres plus élevés, avec respectivement 8,3 %et 9,1 %des cas. MANZOOR A. Arif(78) trouve 4,9 %au Pakistan. L'importance des résorptions sanguines est donc très variable suivant les études

3 - Enzymopathies et incompatibilités foeto-maternelles

. Des auteurs Dakarais ont déjà souligné leur importance. DIADHIOU (F.) a évalué dans sa thèse, la fréquence de l'iso-immunisation foeto-maternelle à 2,88 %' 25,3 %des nouveau-nés déficients en G-6-PD ont présenté un ictère néo-natal, parfois sévère même, d'après un travail de KUAKUVI (N.) (78).

-dans notre étude il n'ya aucun cas de déficit en G6PD.

1V/ EVOLUTION

1°) L'ictère nucléaire

Aucun cas d'ictère nucléaire n'a été retrouvé dans notre série Soit 0%. Cette fréquence est très réduite si on la compare à celle trouvée par MANZOOR A. Arif (78) (11,4 %).

La fréquence de la survenue de l'ictère nucléaire chez les nouveau-nés de faible poids de naissance a été notée par MANZOOR (34).

Par contre, KANGAH (D.) (24) ne trouve qu'un seul prématuré sur 13 ictères nucléaires.

-Des études réalisées entre 1994 et 2008 montrent des incidences qui varient entre 1/43000 et 1/15000 naissances vivantes [79]. Un registre pilote des ictères nucléaires a été mis en place au Etats-Unis à partir de mai 1992. Maisels et al. [79] ont étudié 122 enfants atteints d'ictère nucléaire : chez 43% aucune cause n'a été mise en évidence,

-DYRE [62] a mené un travail sur l'éventuelle relation entre l'ictère nucléaire et l'ictère d'origine indéterminée, et a confirmé un seul cas d'ictère nucléaire à l'autopsie.

-Garipardic et al. [79] ont enregistré, entre 2003 et 2008, 13 nouveau-nés présentant des signes neurologiques en faveur d'ictère nucléaire parmi 79 nouveau-nés inclus pour ictère intense et traités tous par exsanguino-transfusion, seulement chez 5 nouveau-nés l'ictère nucléaire a été confirmé. Le taux moyen de bilirubine chez les 5 malades était $370 \pm 57 \text{mg/l}$ [69].

-La souffrance fœtale et néo-natale a été retenue par certains auteurs, comme facteur favorisant la survenue de l'ictère nucléaire (79).

-KANGAH (D.) (80) note 2 cas d'anoxie néo-natale dans une série de 110 ictériques. Cependant, les caractéristiques de prématurité de ces 2 malades, font qu'il est difficile, voire impossible, de définir la part de l'un ou l'autre de ces 2 facteurs, dans la survenue de l'ictère.

-TAOY (M.B.) et coll. (81) évoquent le rôle de l'anoxie chez 8,5 % de leurs patients, sans préciser son association ou non à d'autres étiologies.

-KUAKUV 1 (N.) et coll. (78) constatent dans une série de 185 enfants âgés de 1 à 28 jours, 5 cas de souffrance néo-natale et/ou in utero.

-Dans notre étude il n'y a un cas d'ictère nucléaire.

2°) La mortalité

Nous avons enregistré 02 décès soit 1.54 %. Ce chiffre est très réduit si on le compare à celui trouvé par la plupart des auteurs. 8,5 % d'après les études de TADY (M.B.) (81) et 15 % d'après celles de KANGAH (D.) (80) C'est ce qui explique une meilleure prise en charge des ictères néonataux dans notre pays puisque chaque nouveau né a bénéficié d'une mesure du BTc, du taux de bilirubine et d'un diagnostic précoce et précis et une meilleure prise en charge.

VI/Conclusion

-L'ictère néonatal reste une situation fréquente chez le nouveau-né, accessible dans la quasi-totalité des cas à une prise en charge en maternité.

-les infections, la prématurité, et l'incompatibilité fœto-maternelle sont les causes les plus fréquentes dans notre série, ce qui nous incite à insister sur la prévention reposant sur une meilleure surveillance des grossesses, l'accouchement dans des structures médicalisées, une bonne prise en charge à la naissance, une information et éducation des parents et un suivi à long terme. Par ailleurs, les sorties précoces de la maternité menacent la résurgence du risque de l'ictère nucléaire. Pour contrer cette menace, il faut maintenir une durée de séjour en maternité appropriée et une consultation systématique par le pédiatre avant la sortie de maternité.

La conduite à tenir est variable d'une équipe à l'autre, dépendant du recrutement, des normes du laboratoire, de l'organisation mise en place, du matériel disponible. Mais il existe des règles simples permettant une prise en charge adaptée et optimale: le dépistage par un BTC si possible de deuxième génération, la détermination d'une mesure seuil de BTC imposant un dosage de bilirubinémie, l'adoption d'une courbe d'indication de la photothérapie en fonction de la bilirubinémie et de l'âge post-natal.

la surveillance adéquate de l'enfant sous photothérapie (température, hydratation, surveillance continue de la fréquence cardiorespiratoire).

La recherche d'une hémolyse est fondamentale lors d'un ictère précoce, intense et/ou prolongé. Une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, une utilisation judicieuse de la photothérapie, une surveillance pertinente en laboratoire et le traitement spécifique des autres troubles, sont essentiels pour assurer une prise en charge optimale de ces nouveaux nés.

Le pronostic de l'ictère néonatal dans notre contexte est actuellement très bon. Il faut néanmoins rester vigilant afin de ne pas perdre les bénéfices actuels de la surveillance et des traitements utilisés.

Ils continuent de constituer une menace potentielle de complications causées par une encéphalopathie ou un ictère nucléaire.

Il est souhaitable par conséquent de renforcer les efforts en établissant des définitions communes de ces ictères et d'établir des protocoles adaptés à notre contexte en vue d'identifier les nouveau-nés à risque d'ictère grave imposant leur hospitalisation pour surveillance et traitement appropriés.

L'idéal serait d'instituer aussi un dépistage systématique de tous les nouveau-nés avant leur sortie de maternité et de programmer des suivis à long terme.

Résumé

L'ictère est un symptôme fréquent au cours de la période néonatale. Il est causé par le dépôt de pigment de bilirubine dans la peau et les tissus à la suite d'une augmentation de la concentration sérique de bilirubine chez le nouveau-né à terme ou prématuré. Ceci résulte habituellement d'un phénomène physiologique lié à la nature évolutive du métabolisme de la bilirubine. Sa gravité réside dans l'évolution potentielle vers le risque de la neurotoxicité.

Parmi les problèmes posés par la constatation d'un ictère néo-natal, figure celui de la recherche de son étiologie et son facteur de risque. C'est cela que nous avons tenté de préciser à propos des ictères néo-nataux, hospitalisés dans les services de Pédiatrie EHS TLEMEN.

Le but de ce travail était d'analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés hospitalisés entre 1/juillet/2016 et 31/aout/2016 et qui ont présenté un ictère.

Cent trente (130) nouveaux-nés ictériques ont été enregistrés parmi 2790 naissances inborn et parmi 414 hospitalisés pendant cette période soit 31.40%. Une prédominance masculine est notée avec un pourcentage de 56.15%. L'ictère était précoce dans 61% des cas. Les étiologies sont dominées par l'infection néonatale dans 23.07%, et la prématurité dans 23.07%.

L'ictère persistant a été noté dans 3.14% des cas. La photothérapie associée au traitement étiologique a constitué l'essentiel de la prise en charge thérapeutique. L'exsanguino-transfusion n'a été nécessaire pour aucun cas. L'évolution a été bonne pour la plus part des nouveaux-nés. Deux décès ont été déploré..

L'infection et la prématurité constituent les principaux facteurs de risque de l'apparition d'un ictère nucléaire. Malgré l'évolution favorable de l'ictère dans la totalité des nouveaux nés, il reste un symptôme fréquent à risque de complications graves nécessitant une prise en charge dans des structures de néonatalogie spécialisées et une prévention grâce au renforcement du programme de consultation prénatale et post-natale.

Summary

Jaundice is a common symptom during the neonatal period. It is caused by the deposition of bilirubin pigment in the skin and tissues following an increase in serum bilirubin concentration in the newborn term or premature. This usually results from a physiological phenomenon related to the evolutionary nature of bilirubin metabolism. Its seriousness lies in the potential evolution towards the risk of neurotoxicity. Among the problems posed by the discovery of neonatal jaundice is that of the search for its etiology and its risk factor. This is what we have attempted to clarify with regard to neonatal jaundice, hospitalized in the Pediatric Hospitals Specialized of Tlemcen. The purpose of this work is to analyze the clinical, etiological, therapeutic and evolutionary characteristics of newborns hospitalized between 1 / July / 2016 and 31 / August / 2016 who presented neonatal jaundice.

one hundred thirty(130) newborn infants were registered among 2790 newborns and among 414 hospitalized during this period, are 31.40%. A male predominance is noted with a percentage of 56.15%. Jaundice was precocious in 61% of cases. Etiologies are dominated by neonatal infection in 23.07%, prematurity in 23.07%. Persistent jaundice was in 3.14%. The phototherapy associated with the etiological treatment constitutes the essential part of the therapeutic management. The transfusion-transfusion was not necessary for any case. Evolution is good for most newborns. Mortality was marked in 2 newborns. Infection and prematurity are the main risk factors for the occurrence of kernicterus. Despite the favorable evolution of jaundice in all newborns, it remains a frequent symptom at risk of serious complications requiring management in specialized neonatal structures and prevention through the strengthening of the prenatal and post-natal consultation program.

ملخص

اليرقان حالة مرضية شائعة في المرحلة الوليدية. وهذا راجع إلى تموضع صباغ البليروبين في الجلد وباقي الأنسجة بعد ارتفاع تركيز البليروبين المصلي عند الأطفال حديثي الولادة عند الأجل أو سابقة لأوانها. هذا راجع عموما عن ظاهرة فزيولوجية مرتبطة بالتطور الطبيعي لتفاعل البليروبين. تظهر خطورة هذا المرض في إمكانية تطوره سلبيا إلى التسمم العصبي للبليروبين السائبة.

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل خصائص العلامات السريرية, الأسباب, العلاجات والتطور المرضي للأطفال حديثي الولادة طعم ابي باليرقان الوليدي الدين تم استشفائهم في مستشفى الأطفال بتلمسان بين 1 / يوليو / 2016 و 31 / أغسطس / 2016

لقد تم تسجيل 130 حالة من اليرقان الوليدي من بين 2790 مولود, و من بين 414 مولود حديث الولادة تم استشفائهم خلال هذه المدة أي 31.40%. ويلاحظ غلبة الذكور مع نسبة 56.15%. ظهور اليرقان كان مبكرا في 61% من الحالات من الحالات. ويهيمن على مسببات عدوى حديثي الولادة في 23.07% و 23.07% في الخداج. كان اليرقان المستمر في 3.14% من الحالات. العلاج الضوئي مقرونا بعلاج الأسباب شكل أساس التكفل العلاجي بينما اللجوء إلى نقل الدم بالمبادلة ضروريا لم يكن في أي حالة. تميزت الوفيات عند طفلين حديثي الولادة.

العدوى والخداج هي عوامل الخطر الرئيسية لظهور اليرقان. وعلى الرغم من التطورات الإيجابية لليرقان في جميع المواليد الجدد، إلا أن هناك أعراض مشتركة في خطر حدوث مضاعفات خطيرة تتطلب عناية في هياكل حديثي الولادة متخصصة والوقاية من خلال تعزيز برنامج ما قبل الولادة وبعد الولادة.

ANNEXE 1

Fiche d'exploitation de l'ictère néonatale

I-IDENTITE

Sexe : masculin : féminin : Né le : A.....

• Origine :

Age : jrs N d'entrée:.....

Date d'entrée:..... Date de sortie ou de décès:.....

Motif d'hospitalisation:.....

II-ANTECEDENTS

• Familiaux :

Consanguinité : oui : non

Maladies héréditaires : oui Type : non

Autres problèmes:

• Maternels :

o Age: ans Gestité:Parité :

Groupage : Rh :

Grossesse suivie : oui non

o Pathologie maternelle : ... Diabète : oui : non : Equilibré : oui : non

HTA : oui : non

Avortements : oui : Nombre : non

GEU : oui : non : / RCIU : oui : non

Molle hydatiforme : oui : non / MFIU : oui non

Accouchements prématurés : oui : non :

o Groupage :

o Anti-D : oui non

Grossesse.

o Suivi : Bien Mal non suivie

o Anamnèse infectieuse : négative positive

Nature de l'infection : Génitale : urinaire : autres :

Métrorragies : oui : non : / Cerclage : oui / non

Amniocentèse : oui : non : / Choriocentèse : oui / non

Traumatisme obstétrical : oui : non / Transfusion : oui / non

Prise médicamenteuse.....

Gémellité : oui /non

o Diabète HTA Autres :.....

o Traitement au cours de la grossesse : non oui :

Nature du traitement :

Accouchement :

o Lieu : Age gestationnel : SA

o Durée du travail : Liq amniotique : SFA

o Mode d'accouchement :

VB : Eutocique Instrumental : type.....

Césarienne : indication :

Naissance.

o Apgar : cri : Réanimation.....

o Poids : Taille : PC :

Allaitement : sein artificiel mixte

III-EXAMEN CLINIQUE

Examen général :

• FC :b/min o FR :c/min. SaO2 :T°.....

• Pds : Taille : PC :

Examen cutanéomuqueux :

o Intensité : franc sub ictère

o Délai d'apparition :jrs

o Mode d'installation : aigue progressive prolongée

o Pâleur C-M : oui non

Examen neurologique

o FA : Tonicité : RA :

Examen cardio-respiratoire :

o Normal Anormal :

Examen digestif

o Normal Anormal :

o HPM SPM Selles : Urines :

Autres :

IV-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Bilirubine.

	1er	2ème	3ème
BT (mg/l)			
BNC (mg/l)			
BC (mg/l)			

NFS.

	1er	2ème
GB (elts/mm2)		
Hb (g/dl)		
Plaquettes (elts/mm2)		

- ABO/Rh
 - Coombs direct
 - CRP (mg/l)
 - ECBU
 - Hémoculture
 - Sérologie
 - TSH : T4 :
 - Echographie hépatique
:
 - Echo-cœur
:
 - Dosages enzymatiques
:
 - Rx du thorax :
- autres bilans :
.....

V-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.

Photothérapie : Durée :h Nbr :

Transfusion isolée : groupe sanguin :

Exsanguino-transfusion :

VI-EVOLUTION

Favorable

Complications : oui non Récidive

Décès :oui non

Durée d'hospitalisation : jrs

VII-Surveillance

•BTC

1ère semaine

2ème semaine

3ème semaine

4 ème semaine

.....

.....

.....

.....

Bibliographies

- (1). JM. Jeffrey Maisels JAUNDICE in book Avery's Neonatology, Chapter 35,6th Edition MacDonald, Mhairi G.; Seshia,Mary M. K.; Mullett, Martha D. Copyright c2005 Lippincott Williams & Wilkins**
- (2). Bertil Glade, Geoffrey Allen, Neonatal hemolytic chapter 8,p.132 in book Neonatal Hematology edited by Pedro A, Eric J, Cambridge university press.2005**
- (3).Arnold J. Rudolph, M.D.Atlas of the newborn volume 5 1997**
- (4). Philip Ianzkowsky Hemolytic anemia ,p 136 in manual of pediatric hematology and oncology 4° edition 2005**
- (5).Bertil Glader Immune hemolytic anemias page 151 chapter 8 Pediatric Hematology, Third Edition Edited By Robert J. Arceci, Ian M. Hann, Owen P. Smith Copyright c 2006 by Blackwell Publishing Ltd**
- (6). Mazouni SM, Saber pacha M, Hyper bilirubinémie indirecte du nouveau-né dans Elements de pediatrie p.145 edite par A Bensenouci et SM Mazouni 2° edition 2008 Office de publications universitaire (OPU) Algerie .**
- (7).Cynober T, Brossard Y et Bader-Meunier B. Anemies hemolytiques du nouveau-né. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Paris, tous droits res Pediatrie, 4-002-R-40, 2002, 6 p.**
- (8) Shelley c springern Davd ,J , Annibale Kernicterus in E medicine (Web site) February 14, 2003**
- (9).Michael Kornhauser, M.D.PHOTOTHERAPY GUIDELINE: Applies to infants 35 or more weeks gestation. Paradigm-Health 2005**
- (10). SARAHK.MOERSCHEL,LAURE NB. CIANCIARUSO,DO,LLOYD R.TRACY,Practical Approach to Neonatal Jaundice Eastern Division of West Virginia University Robert C . Byrd Health Sciences Center, Harpers Ferry, West Virginia 2005.**
- (11).Stephanie D.P. WentworthNeonatal phototherapy – today’s lights, lamps and devices Wentworth, S.D.P. (2005) Infant 1(1): 14-19.**

(12).William J,Cashore,,Leo Stern Neonatal hyperbilirubinemia *Pediatric clinics of North America* October 1982 p 1191

volume 25 number 5.

(13)Shelley c springern Davd, J, Annibale Kernicterus in *E medicine* (Web site) February 14, 2003

(14) WR Hansen, Neonatal Jaundice *E medicine* (Web site) Article Last Updated: Oct 18, 2007

(15). American Academy of Pediatrics. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term

newborn. *Pediatrics* 1994 ; 94 : 558-565

(16). BernardO.Plaidoyerpourle diagnosticprécocedel'atrésie des voies biliaires. Douze erreurs à ne pas commettre. *Arch*

Pédiatr 1995 ; 2 : 937-939

(17)Bernard O. Diagnostic des choléstases du nouveau-né et du grand enfant. In : journées parisiennes de pédiatrie.

Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 119-124

(18)Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostrabaet al.Thegenetic basis of the reduced expression

of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase1inGilbert's syndrome. *N Engl J Med*, 1995 ; 333 : 1171-1175

(19)Bosma PJ, Chowdhury NR, Goldhoorn BG, Hofker MH,Oude Elferink RP, Jansen PL et al. Sequence of exons and

the flanking regions ofhumanbilirubinUDPglucuronosyltransferase gene complex and identification of a genetic

mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type I.

Hepatology 1992 ; 15 : 941-947

(20)De Vree MJ, Jacquemin E, Sturm E et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic,cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 272-287

(21) Di Maio M, Langevin L. Prise en charge de l'hyper bilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. *Arch Pédiatr*

1998 ; 5 : 1156-1161

(22) Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994 ; 15 :422-432

- (23) Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH.** Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 25-31
- (24) Jacquemin E, Meunier-Rotival M, Hadchouel M.** Choléstases génétiques. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 107-117
- (25) Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E et al.** Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ;94 : 12128-12132
- (26) Koiwai O, Nishizawa M, Hasada K, Aono S, Adachi Y, Mammiya N et al.** Gilbert's syndrome is caused by a heterozygous missense mutation in the gene for bilirubin UDP - glucuronosyltransferase. *Hum Mol Genet* 1995 ; 4 : 1183-1186
- (27) Labrune P.** Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Arch Pédiatr* 1998 ; 5 : 1162-1167
- (28). Labrune P, Myara R, Huguet P, Folliot A, Vial M, Trivin F et al.** Bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase hepatic activity in jaundice associated with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992 ; 14 : 79-82
- (29) Labrune P, Trioche P, Odièvre M.** Maladie de Gilbert. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 95-99
- (30) Luzeau R, Levillain P, Odièvre M, Lemonnier A.** Demonstration of a lipolytic activity in human milk that inhibits the glucuroconjugation of bilirubin. *Biomedecine* 1974 ; 21 : 258-262
- (31) Mieli-Vergani G, Howard ER, Portmann B, Mowat AP.** Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989 ; 1 : 421-423
- (32) Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B.** Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347:578-581
- (33) Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A et al.** Mutations in human *Jagged 1* gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 235-242

(34) Odièvre M. Ictère au lait de mère. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998: 85-94

(35) Odièvre M, Luzeau R, Alagille D. Prolonged neonatal jaundice: a manifestation of heterozygote state for Crigler-Najjar syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982 ; 1 :239-241

(36) Ritter JK, Chen F, Sheen YY, Tran HM, Kimura S, Yeatman MT et al. A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyl-transferase isozymes with identical carboxyl termini. *J Biol Chem* 1992; 267 : 3257-3361

(37) Poissonnier MH BY, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, et De Lachaux V: Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. In: EMC. Edited by Elsevier. Paris 1998.

(38) Rostami N1, Mehrabi Y2

Identifying the Newborns at Risk for Developing Significant Hyperbilirubinemia by Measuring Cord Bilirubin Levels. Tehran, Iran. *J. Arab Neonatal Forum* 2005; 2:81-85

(39) GARCIA FJ, NAGER and AL.

Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. *Pediatrics* 2002; 109: p846-851.

(40) PASHAPOUR N, NIKIBAHKCH AA, GOLMOHAMMADLOU S.

Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urol J* 2007;4: p91-94.

(41) Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK:

System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *JPediatr* 2002.140(4):396-403.

(42). Johnston WH, Angara V, Baumal R, Hawke WA, Johnson RH, Keet S, Wood M:

Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia. A five-year follow-up With neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics* 1967 39(1):88-92

(43) MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD:

Avery's neonatology pathophysiology and management of the newborn. 6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

(44) Ahlfors CE:

Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994, 93(3):488-494.

(45) C V Hulzebos, D E van Imhoff, A F Bos, C E Ahlfors, H J Verkade, P H Dijk :

Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature; *Arch dis child* 2007

(46) IOANNIS XINIAS and al.

Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*, 2009, 5(1): p42-45..

(47) ANAES:

Sortie précoce après accouchement/ conditions pour proposer un retour Précoce à domicile. In., <http://www.anaes.fr> edn; 2004.

(48) Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK.

A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008; 121(1).

(49) Salma Naderi, Fatemeh Safdarian, Davood Mazloomi, Elham Bushehri, Reza Hamidian.

Efficacy of Double and Triple Phototherapy in Term Newborns With Hyperbilirubinemia: The First Clinical Trial. *Pediatr Neonatol* 2009;50(6):266-269

(50). Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE:

Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978, 17(2): 178-182.

(51). Siméoni U:

Hépatologie et ictère. In: *Soins aux nouveau-nés*. Edited by Masson, 2ème édition edn. Paris; 2006. 491 -506.

(52). Caldera R, Maynier M, Sender A, Brossard Y, Tortrat D, Galiay JC, Badoual J:

[The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in the management of neonatal jaundice] . *Arch Fr Pediatr* 1993, 50(5):399-402.

(53). Suresh GK, Martin CL, Sol1 RF:

Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD004207.

(54). Margaret E. Barton, John Wilson, William Walker

Idiopathic jaundice in premature infants. Original Research Article
The Lancet, Volume 280, Issue 7261, 27 October 1962, Pages 847-851

(55). Yao AC, Martinussen M, Johansen OJ, Brubakk AM:

Phototherapy-associated changes in mesenteric blood flow response to feeding
in term neonates. J Pediatr 1994, 124(2):309-3 12.

(56). M. Jeffrey Maisels, M.B., B.Ch., and Antony F. McDonagh, Ph.D. Phototherapy for Neonatal

Jaundice EJCN Volume

358:920-928 February 28,2008 number 9

(57). Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 1994.94 (pt 1): 558-565.

(58). Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ:

Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985, 75(4):
770-774

(59). Labrune P:Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. In: EMC. Edited by Elsevier.Paris; 2000.

(60). Orth j:

Ueber das Vorkommen von bilirubinkrystallen bei neugeborenen kindern.
Virchows Arch Pathol Anat 1875, 63:447-462.

(61). Gourley GR:

Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. Semin Neonatol 2002, 7(2):
135-141.

(62). DYRE TROLLE:

Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown
aetiology. department of obstetrics and gynaecology, rigs Hospitalet,
copenhagen, denmark. arch. dis. childh., 1964, 39, 85.

(63). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.

Pediatrics 2004 114(1) 297-316.

(64). Labrune P.

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né Encycl med chir , pédiatrie 2000;4-002-R-30: 4P

(65). Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né .

Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyper bilirubinémie
chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus).
Paediatrics & Child Health 2007;12(5):13B-24B.

(66). Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.

Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants.
Pediatrics 2001;108(1):31-39.

(67). Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pederson –Bjergaard L, Peterson J.R, Schaarup J .

Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark.
Acta Paediatr 2005; 94(1):59-64

(68). Stanley Ip, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, Maisels J, Lau J, and Subcommittee on Hyperbilirubinemia

An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia
Pediatrics 2004;114(1):130-53

Shelley c springern Davd ,J , Annibale Kernicterus in E medicine (Web site) February 14, 2003

(69). Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al.

Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches.
J Perinatol 2004; 24: 650-62.

(70). Lillian R. Blackmon, Avroy, Fanaroff A, and Tonse N. K, Raju.

Research on Prevention of Bilirubin-Induced Brain Injury and Kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development Conference Executive Summary.
Pediatrics 2004;114(1):229-

(71). Hansen TW.

Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey.
Clin Pediatr (Phila) 1996;35:309-16.

(72). Manning D

American academy of pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus .
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005;90:F450-1

(73). Barkat A, Mdaghri Alaoui A, Belahssen A, Bassri B, Hamdani S, Lamdouar Bouazzaoui N.

Ictère néonatal à bilirubine indirecte 2003.

Disponible sur:

file:///localhost/F:/L'ictère%20néonatal%20à%20bilirubine%20indirecte.htm

(74). Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.

Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants.
Pediatrics 2001;108(1):31-39.

(75). NARANG A, GATHWALA G, KUMAR P.

Neonatal jaundice: An analysis of 551 cases.
Indian pediatrics 1997;34(5): 429-432

(76)-BrownLP, Arnold L, AllisonDet al. Incidenceandpattern of jaundice in healthy breast-fed infants during the first month of life. *Nurs Res* 1993 ; 42 : 106-110

(77). - LINN (S.) et al.
Epidemiology of neo natal hyperbilirubinemia
Pediatrics, 1985 Apr , 75 (4) : 770-4.

(78) - KUAKUV 1 (N.), SARR (M.), KESS 1E (F .) SOW CD.), SANOKHO (A.) SENGHOR (G.)
Enquête sur l'étiologie des ictères néo-nataux hospital isés dans le service de Pédiatrie du **C.H.U.** de Dakar.
Méd. Afr. Noire./ 1978; 25, (10) : 567-569.

(79). - PERELMAN (R.), AMIEL TISON (CL.), DESBOIS (J.C.)
Pédiatrie Pratique - Périnatalogie.
Paris, Maloine ed. , 1985.

(80) - KANGAH (D.)
Contribution à l'étude de l'étiologie des ictères néo-nataux à l 'Hôpital de Treichvi 1 le.(A propos de 110 cas observés de 1968 à 1972 dans le service de Pédiatrie).
Thèse, IV1éd., Abidjan, 1974, nO 74.

(81). - TADY (M.B.), BANDORA (P.), LUKUSA n.), TSHIANI (K.) IZEMENGIA (O.), BUNGA (M.)
Aspects étiologiques et thérapeutiques des ictères néonataux dans les cliniques universitaires de Kinshasa.
Afr. Med. , 1982 , 21 (197) : 97-100.

(82). - yvonnet (8.) , DIGOUTTE (P.) , DENIS (F.), CORREA (P.)
Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B (HBv) par vaccination du nouveau-né.
Méd. Afr. Noire (Numéro spécial, Xe Journées Médicales de Da ka r) .

(83). Rodgers PA, Stevenson DK:
Developmental biology of heme oxygenase. *Clin Perinatol* 1990, 17(2): 275-291.

(84). Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR:
Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem.
Pediatrics 1988, 81(4) :505-511.

(85). Buchan PC:
Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction out labour with oxytocin. *Br Med J* 1979

(86). Woyton J, Agrawal P, Zirnner M:

[Evaluation of the effect of oxytocin use for labor induction on frequency of occurrence and severity of neonatal jaundice]. Ginekol Pol 1994 65(12): 682-

(87). V J Flaherman, A Ferrara, T B Newman.

Predicting significant hyperbilirubinaemia using birth weight: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;

(88). - LAPLANE (R.)

Ictères. 1n :Abrégés de Pédiatrie Paris, Masson ed.

(89). Schneider AP.

Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. Jama 1986, 255(23):3270-3274.

(90) . Virginia A, Moyer, MD, MPH, chul Ahn, PhD, Stephanie Sneed, BS.

Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice
Arch de pédiatr and adolescent. Med 2000;154(4): 391-394

(91) Georges D.

Prise en charge de l'ictère du nouveau-né Rapport de L'ACADÉMIE NATIONALE DE MEDECINE 2003
Disponible sur : (<http://www.academie-medecine.fr>) (consulté le 14.02.2009).

(92). Sgro M, Campbell D, Shah V.

Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada.
CMAJ 2006;175(6):587-90.

(93). Carter K, MD, Emory Univ School of Medicine, Atlanta, Georgia, Dixon K, Parents of Infants and Children with Kernicterus, Birmingham, Alabama, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, and an EIS Officer, CDC, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Kernicterus in full term infants – United States, 1994-1998.
Morbidity and Mortality Weekly Report 2001;50(23):491-4

(94). Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH

Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia.
Pediatrics 2000;106(2):e17.

(95). American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus.

Pediatrics 2001;108:763 –765
L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

(96). Maisels MJ, Newman TB.

Jaundice in full term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours.
The pediatrician's nemesis. Clin Perinatol 1998;25:295 –302.

(97). Riskin A, Kugelman A, Abend-Weinger M, Green M, Hemo M, Bader D.

In the eye of the beholder: How accurate is clinical estimation of jaundice in newborns?
Acta Paediatr 2003; 92,(5):574-6.

(98). Madlon-Kay DJ. Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses, physicians, and icterometer.
Pediatrics 1997;100(3):E3.

(99). Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D.

How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns?
Clin Pediatr 2003;42(2):153-8.

(100). Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD.

The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system.
Pediatrics 2006;117(5):e855-62.

(101). - BEAUMONT (L.), LORRAIN (J.)

L'Ictère néonatal.
Union Méd. Can., 1984,113 165-168.

(102) - OSBORN (L. M.), RE 1F (M. 1.), BOLUS (R.)

Jaundice in the full term neonate.
Pediatrics, 1984 , 73 : 520-525.

(103). - OUATTARA (B.)

Les méningites purulentes néonatales à Dakar (à propos de 186 cas colligés au service des maladies infectieuses)
Thèse, rvléd. , Dakar, 1987, nO 41.

(104) Aurélie SEILLIER.

PERTINENCE DU BILAN SANGUIN (GROUPE SANGUIN, TEST DE COOMBS) RÉALISÉ EN PRÉDICTION DE L'HYPERBILIRUBINÉMIE SÉVÈRE. Thèse : UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2007

(105) S. Abourazzak, K. Alaoui, A. Oulmaati, M. Hida, A.Bouharou

L'approche de l'ictère dans l'infection urinaire néonatale .Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Page 72

(106). IOANNIS XINIAS and al.

Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection.World J Pediatr, 2009, 5(1): p42-45.

(107). CRUZ-COKE R., PAREDES L., MONTENEGRO A.

Blood groups and urinary microorganisms. J Med Genet, 1965, 2: p185-188

(108). - **N. G. (S. H.), RAWISTRON (J. R.)** Uninary tract infecTions presenting with Jaundice.
Arch. Dis. Chi Id. ,1971,46: 173-6

(109). - **MANZOOR (A.A.) et al.** Néonatal Jaundice in Pakistan.
J. Trop. Pediatr. 1 1989

(110). - **KUAKUV 1 (N.)** Contribution à l'étude du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogenase
(Recherche systématique
chez 232 nouveau-nés sénégalais à Dakar).
Thèse, IV1éd., Dakar, 1973 , nO 12.

(111). **M. Jeffrey Maisels**
Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus — Not gone but sometimes
Forgotten .Early Human Development 85 (2009) 727–732