

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	: American Academy of Pediatrics
ATCD	: Antécédent
BC	: Bilirubine conjuguée
BGT	: Bilirubine Glucuronyl-Transferase
BNC	: Bilirubine non conjuguée
BST	: Bilirubine sérique totale
BT	: Bilirubine totale
BTC	: Bilirubine transcutanée
CMV	: Cytomégalovirus
ECBU	: Examen cytbactériologique urinaire
EST	: Exsanguino-transfusion
ETF	: Echographie transfontanellaire
G6PD	: Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GR	: Globule rouge
HB	: Hyper-bilirubinémie
IFME	: Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
SA	: Semaine d'aménorrhée
SRE	: Système réticulo-endothélial
TORSCH	: Toxoplasmose Oreillons Rubéole Syphilis Cytomégalovirus Herpès

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme et voies d'élimination de la bilirubine	6
Figure 2: Bilirubinomètre transcutané	12
Figure 3: Bilirubinomètre JM-103	12
Figure 4: Bilicheck.....	13
Figure 5: Nomogramme du dépistage par bilirubinomètre transcutané	13
Figure 6: Nomogramme de Bhutani : risque d'une HB sévère selon la bilirubinémie et l'âge post natal chez les nouveau-nés à termes	15
Figure 7: Appareil de photothérapie conventionnelle	28
Figure 8 : Appareil de photothérapie intensive	29
Figure 9: Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie	31
Figure 10: Guide de traitement par photothérapie chez les nouveau-nés de plus de 35 SA	35
Figure 11: Indications de l'exsanguino-transfusion	36
Figure 12: Répartition des cas selon les années	42
Figure 13: Répartition des cas selon les mois	43
Figure 14: Répartition des cas selon l'âge d'admission	43
Figure 15: Répartition des cas selon le sexe	44
Figure 16: Répartition des cas selon l'origine géographique.....	44
Figure 17: Répartition des cas selon le mode d'installation de l'ictère.....	49
Figure 18 : Répartition des cas en fonction de la localisation de l'ictère.....	50
Figure 19: Répartition des cas en fonction de l'antibiothérapie administrée	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des cas selon les antécédents maternels et familiaux	45
Tableau II : Répartition des mères selon leur groupe sanguin et leur facteur rhésus .	46
Tableau III : Répartition des cas selon le suivi de la grossesse	46
Tableau IV : Répartition des cas selon les complications obstétricales	47
Tableau V : Répartition des cas selon les données de l'accouchement	47
Tableau VI : Répartition des cas selon le poids de naissance	48
Tableau VII : Répartition des cas selon le mode d'alimentation	48
Tableau VIII : Répartition des cas selon le délai d'apparition de l'ictère	49
Tableau IX: Répartition des cas en fonction des signes cliniques associés	50
Tableau X : Répartition des cas selon le groupage ABO Rhésus des nouveaux nés	51
Tableau XI : Répartition des cas en fonction des taux de la bilirubine totale à l'admission	51
Tableau XII : Répartition des cas selon les anomalies biologiques	52
Tableau XIII: Principales étiologies retenues	53
Tableau XIV : Répartition des cas selon les thérapeutiques utilisées contre l'ictère..	54
Tableau XV : Répartition des cas selon les données de la photothérapie	55
Tableau XVI : Répartition des cas selon les autres thérapeutiques utilisées.....	55
Tableau XVII : Répartition des taux moyens de la BT à l'admission en fonction de l'âge chronologique des nouveau-nés.....	57
Tableau XVIII : Répartition des cas selon les signes cliniques de découverte de l'ictère nucléaire.....	58
Tableau XIX : Répartition des cas selon les facteurs de mortalité.....	58
Tableau XX : Répartition des cas selon les facteurs de risques de l'ictère nucléaire..	59

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

I. Généralités.....	3
1. Définition.....	3
2 .Rappels sur le métabolisme et physiopathologie	3
3. Epidémiologie et facteurs de risque	6
3.1. Fréquence	6
3.2. Sexe	7
3.3. Facteurs de risque.....	7
II. Diagnostic de l'ictère à bilirubine libre	9
2.1. Diagnostic positif	9
2.1.1. Clinique	9
2.1.2. Le bilirubinomètre transcutané.....	10
2.1.3. Paraclinique : biochimie.....	14
2.1.3.1. Dosage de la bilirubine totale plasmatique	14
2.1.3.2. Taux de bilirubine non conjuguée et bilirubine conjuguée	15
2.1.3.3. Rapport bilirubine totale/albumine sérique	16
2.1.3.4. Bilirubine non liée à l'albumine.....	16
2.2. Diagnostic différentiel.....	16
2.3. Diagnostic étiologique.....	16
2.3.1. Enquête étiologique.....	16
2.3.1.1. Anamnèse	16
2.3.1.2. Examen physique	17
2.3.1.3. Examens complémentaires.....	18
2.3.2 .Les étiologies	20
2.3.2.1. Ictère physiologique	20
2.3.2.2. Ictère par hémolyse	20

2.3.2.3. Ictère au lait de mère	22
2.3.2.4. L'ictère au jeun	23
2.3.2.5. Déficit constitutionnel et permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine	23
2.3.2.6. Hypothyroïdie congénitale	26
2.3.2.7. Ictère du prématuré.....	26
III. Prise en charge thérapeutique:.....	26
3.1. Buts du traitement	26
3.2. Les moyens.....	27
3.2.1. La photothérapie	27
3.2.2. Exsanguino-transfusion.....	32
3.2.3. Perfusions d'albumine	33
3.2.4. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses	34
3.2.5. Phénobarbital.....	34
3.2.6. Le clofibrate	34
3.3. Indications	34

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I. PATIENTS ET METHODES	38
1. Cadre d'étude	38
2. Méthodologie.....	39
2.1. Type et période de l'étude	39
2.2. Population de l'étude.....	39
2.3. Recueil des données	40
II. Résultats.....	42
1. Epidémiologie	42
1.1. Incidence	42
1.2. Répartition des cas selon les années.....	42
1.3. Répartition des cas selon les mois.....	42
1.4. Répartition selon l'âge d'admission.....	43

1.5. Répartition selon le sexe	44
1.6. Répartition selon l'origine géographique.....	44
2. Antécédents maternels et familiaux	45
2.1. Répartition selon les antécédents maternels et familiaux	45
2.2. Répartition des cas selon le groupe sanguin rhésus des mères	46
3. Données obstétricales.....	46
3.1. Suivi de la grossesse.....	46
3.2. Complications obstétricales.....	47
4. Données périnatales.....	47
4.1. Données de l'accouchement.....	47
4.2. Répartition des nouveau-nés en fonction de leur poids de naissance.	48
4.3. Mode d'alimentation	48
5. Données cliniques.....	49
5.1. Délai d'apparition de l'ictère.....	49
5.2. Mode d'installation	49
5.3. Localisation de l'ictère	50
5.4. Signes cliniques associés.....	50
6. Données paracliniques.....	51
6.1. Groupe sanguin rhésus des nouveau-nés.....	51
6.2. Taux de la bilirubinémie à l'admission	51
6.3. Autres anomalies biologiques	52
7. Etiologies retenues pour les ictères	53
8. Données thérapeutiques.....	54
8.1. Thérapeutiques utilisées contre l'ictère.....	54
8.2. Répartition selon les données de la photothérapie	55
8.3. Autres thérapeutiques associées	55
9. Evolution	56
9.1. Durée d'hospitalisation	56
9.2. Evolution de la bilirubinémie	57

9.3. Survenue d'encéphalopathie bilirubinémique : ictère nucléaire	57
9.4. Taux de létalité	58
10. Données analytiques.....	58
10.1. Facteurs de mortalité	58
10.2. Facteurs de risques	59

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques	60
II. Antécédents	61
III. Données cliniques	62
IV. Données paracliniques	63
V. Etiologies	64
VI. Traitement et évolution	65

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

L'ictère à bilirubine libre (encore appelé ictère non cholestatique) en période néonatale est une pathologie extrêmement fréquente, pouvant intéresser plus d'un nouveau-né sur deux [9]. C'est une situation habituellement bénigne et de résolution spontanée (ictère physiologique). 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.

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, particulièrement chez le sujet à peau noire. 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 [58]. La confirmation biologique est nécessaire pour préciser le type d'hyper bilirubinémie, évaluer l'intensité et prendre les décisions thérapeutiques appropriées. Il faut distinguer en pratique l'ictère physiologique bénin des ictères pathologiques, nécessitant souvent une hospitalisation pour photothérapie. Ces ictères pathologiques à bilirubine libre exposent le nouveau-né à l'encéphalopathie bilirubinique par fixation de la bilirubine libre sur les structures nerveuses, en particulier les noyaux gris centraux (ictère nucléaire). Cette complication est responsable de séquelles neurosensorielles définitives et souvent très sévères [64]. Ce risque neurologique justifie les efforts de prévention, fondés sur la prise en compte des facteurs de risques et le traitement précoce de l'ictère.

Dans notre contexte, peu d'études se sont intéressés à l'évaluation de la prise en charge des hyperbilirubinémies libres néonatales en milieu de soins intensifs néonataux. Pourtant dans la littérature, il est rapporté une recrudescence de cas d'ictères sévères et d'encéphalopathies bilirubinique [15,59].

C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude afin d'évaluer la prise en charge et les complications des ictères à BL dans le service de néonatalogie de l'hôpital d'enfants ALBERT ROYER.

Les objectifs spécifiques de cette étude étaient de:

- déterminer la fréquence de l'ictère à BL dans le service de néonatalogie ;
- décrire le profil de sévérité clinico-biologique des ictères à BL ;
- déterminer les facteurs de risque et les orientations étiologiques ;
- évaluer la prise en charge des nouveau-nés atteints d'ictère à BL ;
- déterminer le pronostic des ictères à BL dans le service.

**PREMIERE PARTIE: REVUE DE
LA LITTERATURE**

I. Généralités

1. Définition

L'ictère est une coloration jaune des téguments et des muqueuses, qui commence à apparaître cliniquement lorsque le taux de la bilirubine sérique dépasse 40mg/litre.

L'ictère néonatal survient dans les 28 premiers jours de vie.

2 .Rappels sur le métabolisme et physiopathologie

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème, contenu dans l'hémoglobine et les hémoprotéines. Cette transformation de l'hème résulte de réactions enzymatiques mettant principalement en jeu l'hème oxygénase et la bilirubine réductase. Cette bilirubine non conjuguée est un pigment hydrophobe, toxique, qui circule dans le sang sous forme liée à l'albumine. La fraction non conjuguée et non liée à l'albumine est potentiellement neurotoxique.

Au niveau hépatique, la bilirubine est captée et peut être liée à la ligandine. Ensuite arrive l'étape de la glucuroconjugaison puis les dérivés mono ou diglucuroconjugués de la bilirubine sont éliminés dans la bile [73, 99].

Contrairement à l'adulte, l'ictère du nouveau-né est dans l'immense majorité des cas à bilirubine indirecte. Son incidence élevée trouve plusieurs explications :

- En intra-utérin, la bilirubine produite est conjuguée et épurée par le foie maternel; après la naissance, il faut quelques jours pour que les mécanismes d'épuration propres du nouveau-né parviennent à équilibrer la production de ce pigment; pendant ce temps, la bilirubine s'accumule dans l'organisme, entraînant un ictère cutané (muqueux et conjonctival) et une hyper bilirubinémie indirecte.
- Chez le nouveau-né, la production de bilirubine est accrue car la masse totale de l'hémoglobine est importante et la durée de vie des hématies est plus courte.

- La bilirubine qui circule dans le sang fixée à l'albumine, peut être déplacée de sa liaison par des situations fréquentes telles l'acidose ou l'utilisation de médicaments interférant dans la liaison bilirubine-albumine ; de plus, l'hypo-albuminémie n'est pas exceptionnelle en période néonatale, surtout chez le prématuré.
- Au niveau hépatique, la synthèse de la ligandine n'apparaît qu'au cours des premiers jours de vie, favorisant le reflux hépatique de la bilirubine non conjuguée et contribuant à l'élévation de la bilirubinémie libre plasmatique. Certaines molécules telles que le Phénobarbital augmentent la concentration de la ligandine.
- Par ailleurs l'activité de la bilirubine glucuronyl-transférase est basse à la naissance et ne va s'accroître que progressivement au cours des premières semaines de vie, surtout chez le prématuré mais aussi par l'inhibition de ce système enzymatique dans certains cas comme l'allaitement maternel; cette activité enzymatique peut être favorisée par certains médicaments (Phénobarbital, Dexaméthasone, Clofibrate).
- L'absence initiale de flore bactérienne dans le tube digestif du nouveau-né ne permet pas de dégrader la bilirubine conjuguée.
- Certains facteurs présents dans le lait maternel contribuent à l'accroissement de la circulation entéro-hépatique de la bilirubine. Les données suggèrent que le risque d'ictère au lait maternel est significativement augmenté chez les nouveau-nés qui ont des polymorphismes génétiques dans les séquences codantes de gènes UPGT1A1 ou OATP2. Bien que le mécanisme qui provoque ce phénomène n'est pas encore élucidé [28].

La bilirubine libre non liée à l'albumine, en s'accumulant dans l'organisme va intéresser tous les organes, mais surtout le foie, le sang, la peau, et le cerveau, avec risque potentiel d'ictère nucléaire qui justifie la plus grande rigueur dans la conduite diagnostique et thérapeutique [56].

Certains facteurs peuvent majorer cette production de bilirubine :

- Une hypoglycémie et/ou une hyperthermie (défaut d'apport d'acide glucuronique, activation de l'hème oxygénase)
- Une hypoxie périnatale (synthèse retardée des enzymes)
- Les collections sanguines (bosse séro-sanguine, céphalématome)

L'ictère nucléaire résulte de l'effet de la bilirubine sur les cellules des ganglions de la base du cerveau, de l'hippocampe, du cervelet et des noyaux des cellules du plancher du 4^{ème} ventricule, donnant une coloration jaune puis une nécrose et une gliose. L'apparition de ce syndrome est en corrélation avec la concentration plasmatique de BNC, apparaissant surtout au-dessus de 200 mg/l.

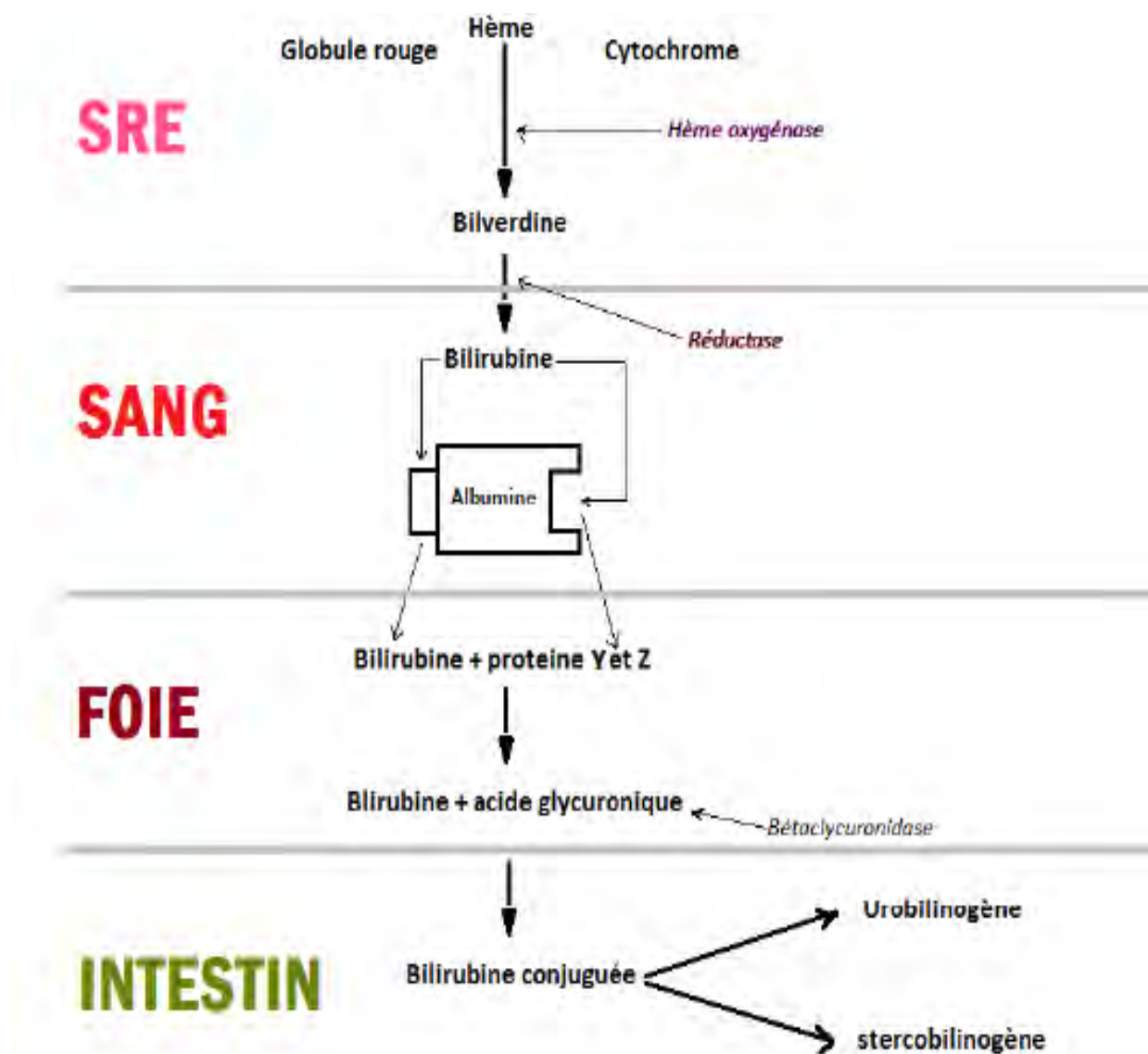


Figure 1 : Métabolisme et voies d'élimination de la bilirubine [73,99].

3. Epidémiologie et facteurs de risque

3.1. Fréquence :

L'ictère néonatal est un symptôme qui reste très fréquent puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés [9]. On estime que 60% des nouveau-nés à terme font un ictère et que 2 % atteignent une concentration de bilirubine sanguine totale supérieure à 340 $\mu\text{mol/L}$ [27,94].

L'ictère à bilirubine libre est beaucoup plus fréquent que les cholestases néonatales [58]. 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 [74].

L'incidence est plus élevée dans les populations vivant à haute altitude. Le taux d'incidence d'ictère sévère au Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 cas pour 1000 naissances vivantes (BST>350 µmol/L) [66].

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-saxons ont rapporté un nombre croissant d'ictères nucléaires, y compris chez le nouveau-né à terme [15, 59]. Les raisons en sont probablement multiples, mais la principale semble être la généralisation des sorties très précoces avant 48 heures, voir avant 24 heures sans réseau de soins corrects à domicile. D'autant plus que la prise en charge de l'ictère chez le nouveau-né à terme est loin d'être univoque entre les équipes comme le montre une étude de Hansen en 1996 [44].

3.2. Sexe :

L'ictère touche plus fréquemment les garçons que les filles [9, 34,74]. Plusieurs auteurs considèrent le sexe masculin comme un facteur de risque [27].

3.3. Facteurs de risque:

L'évaluation clinique du nouveau-né doit être globale, prenant en compte les antécédents familiaux et maternels, le déroulement de la grossesse et de

l'accouchement, l'âge gestationnel, et le poids à la naissance. L'analyse rétrospective des registres d'ictères nucléaires a permis d'identifier des facteurs de risque pour la survenue d'ictère sévère :

➤ Age gestationnel

La prématurité est reconnue comme facteur de risque d'hyper bilirubinémie néonatale [32, 45, 60,89]. Le risque est supérieur chez les nouveau-nés de 36 à 38SA par rapport à ceux de plus de 40SA. Plusieurs études récentes ont montré que même des niveaux modérés de bilirubinémie sanguine totale peuvent conduire à des lésions cérébrales chez les nouveau-nés prématurés [69,101].

➤ Sexe masculin

➤ Sortie précoce de maternité avec un taux de bilirubine (ou bilirubine transcutanée) précédant la sortie en zone de risque des courbes prédictives

➤ L'allaitement :

De multiples études ont démontré au cours des 25 dernières années une forte association entre l'allaitement maternel mal initié avec une mauvaise prise pondérale et l'hyperbilirubinémie du nouveau-né [41]. L'étude de Schneider met en évidence un risque 3 fois plus important pour les nouveau-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. Il y a des preuves récentes que l'allaitement maternel avec une mauvaise prise pondérale chez le nouveau-né est un facteur de risque important d'hyper-bilirubinémie sévère et d'ictère nucléaire [26,45]. L'association de plusieurs mécanismes (augmentation du cycle entéro-hépatique, diminution de la glucurono-conjugaison) est probablement à l'origine de l'ictère au lait de mère [41]. L'autre mécanisme qui expose les nouveau-nés allaités au risque d'ictère, est lié à la présence dans le lait maternel de facteurs inhibiteurs de la glucuronyl-transférase.

➤ Antécédents d'ictère dans la fratrie :

L'antécédent d'ictère sévère dans la fratrie est reconnu comme facteur de risque d'HB [10].

➤ Poids de naissance :

Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus exposés à une HB que ceux de poids normal [35,60]. Le poids à la naissance couplé à l'âge gestationnel et la bilirubinémie constituent les principaux éléments décisionnels pour la prise en charge de l'ictère néonatal.

➤ 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 intense. Les extractions instrumentales étant peut-être à l'origine d'une stimulation de l'hème-oxygénase liée au stress, ou par l'augmentation du risque de traumatismes obstétricaux et donc la survenue d'hématomes crâniens dont la résorption augmente la libération de bilirubine [28].

L'utilisation d'ocytocine au cours du travail augmente l'incidence de l'HB néonatale [19,61,82]. Mais il existe une controverse et le mécanisme en cause n'est pas bien défini. L'anesthésie péridurale surtout avec l'utilisation de bupivacaïne est aussi incriminée [35].

II. Diagnostic de l'ictère à bilirubine libre :

2.1. Diagnostic positif

2.1.1. Clinique

La coloration jaune des téguments et des muqueuses peut être détectée chez le nouveau-né à l'inspection sous une bonne lumière. Son dépistage repose sur l'examen systématique du nouveau-né par l'équipe soignante de la maternité au moins toutes les 8 à 12 heures [6]. Cette évaluation est faite en anémiant la peau par la pression du doigt, ce qui permet de la « blanchir » et de révéler la couleur sous-jacente [10]. Il est préférable d'examiner l'enfant à la lumière du jour ou

dans une pièce bien éclairée, pour révéler la couleur de la peau et des tissus sous-cutanés [6,10]. Chez le nouveau-né, il est plus difficile de rechercher l'ictère au niveau des conjonctives. Dans l'ictère à bilirubine libre, les selles sont normocolorées et les urines sont habituellement claires, sauf en cas d'hémolyse massive.

L'ictère néonatal cutané n'est pas perceptible à un taux sérique de bilirubine en dessous de 40 mg / L (68 μ mol par L) [52]. L'augmentation du taux de la bilirubine est accompagnée de la progression cranio-caudale de l'ictère en commençant par la face, le tronc puis les extrémités et enfin les paumes des mains et les plantes des pieds. La régression se fait dans l'ordre inverse.

Une corrélation entre la topographie de l'ictère et le taux de bilirubine sérique est proposée :

- Face = 50 mg/l
- Thorax = 100 mg/l
- Abdomen = 120 mg/l
- Paumes et Plantes = plus de 150 mg/l.

Cependant les différences de la couleur de peau entre les races, la vitesse de dépôt de la bilirubine et d'autres facteurs, contribuent à la difficulté de prédire avec précision la concentration de la bilirubine en se basant uniquement sur la progression caudale [33].

2.1.2. Le bilirubinomètre transcutané

L'évaluation clinique de l'ictère et le suivi de son évolution ne peuvent être assurées par la seule inspection clinique [102], d'où l'importance de la surveillance pluriquotidienne de l'ictère à l'aide d'un bilirubinomètre transcutané et d'utiliser les résultats pour déterminer le profil de risque [4, 14, 22, 27, 63].

Les différents bilirubinomètres transcutanés [67] :

- Minolta® JM101 et 102 (premiers modèles) : index plus ou moins bien corrélé au taux de bilirubinémie, mais peu fiables chez les nouveau-nés de race noire [88].
- Le Bilicheck® (spectRx Inc, États-Unis) de conception plus récente est capable de différencier les absorptions spectrales des principaux éléments cutanés (dont la mélanine) pouvant interférer avec celles de la bilirubine. Il peut donc être utilisé chez le nouveau-né de race noire [81]. Le résultat est donné en $\mu\text{mol/L}$ ou mg/L . Sa fiabilité est bonne [83]. Mais la nécessité d'un consommable à usage unique et le surcoût que cela représente est un frein pour un dépistage systématique.
- Bilimed®, Medick SA France est un nouveau modèle qui permet de pallier cet inconvénient car la mesure aussi fiable que celle du Bilicheck® se fait sans contact direct, donc sans consommable [81].
- Minolta® (JM103), version plus récente : la mesure est facile et se fait sans consommable, mais en contact direct avec le nouveau-né. La corrélation entre le taux sanguin et la mesure cutanée est très bonne [62].

Il est important avec l'utilisation des bilirubinomètres de déterminer une courbe de seuils au-delà desquels le dosage sanguin doit être réalisé.

En général le tracé de la bilirubinémie transcutanée est quasi plat au cours des 4 premiers jours chez 30% des nouveau-nés de race blanche à terme et cela correspond à une estimation sanguine de moins de $60 \mu\text{mol/l}$; une élévation limitée à moins de $170 \mu\text{mol/l}$ est enregistrée entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour chez environ 60% des nouveau-nés correspondant à l'ictère physiologique. Chez seulement 10% des nouveau-nés, l'enregistrement quotidien montre une élévation précoce, marquée ou constante devant alors faire prescrire un dosage sanguin.

On peut donc constater que selon la plupart des études faites, l'estimation de la bilirubine sanguine (BS) à partir de la bilirubine transcutanée (BTc) est fiable chez le nouveau-né à terme, et même chez le nouveau-né prématuré.



Figure 2: Bilirubinomètre transcutané



Figure 3: Bilirubinomètre JM-103



Figure 4: Bilicheck

Courbe individuelle de dépistage de l'hyperbilirubinémie (voir arbre décisionnel)

--- 75^{ème} percentile BTc (>35SA), normogramme Maisels, 2008

— 95^{ème} percentile BTc (>35SA), limite de dosage plasmatique de bilirubine normogramme Maisels, 2000 :

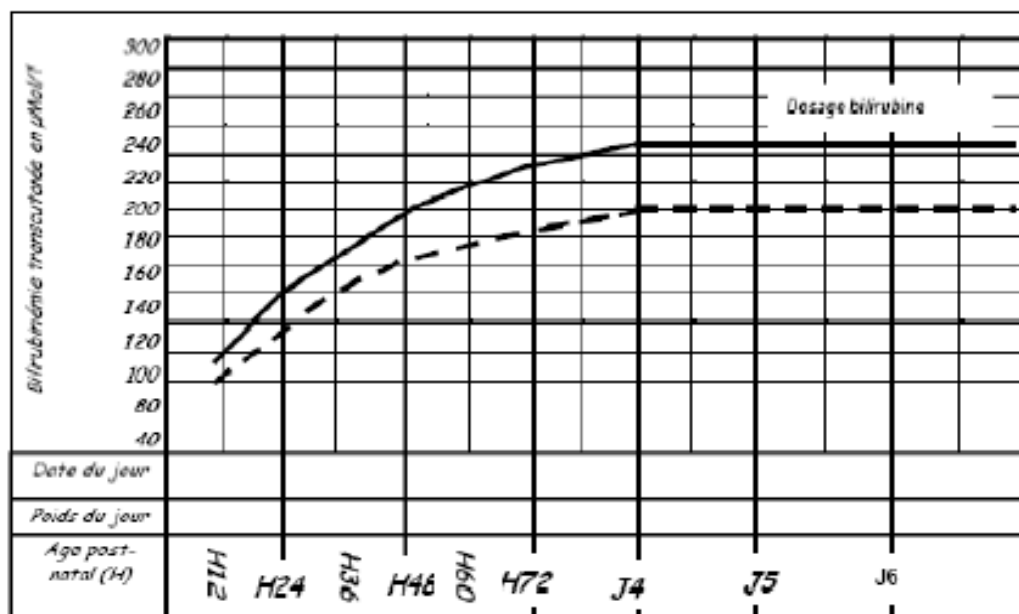


Figure 5: Nomogramme du dépistage par bilirubinomètre transcutané [63, 67].

2.1.3. Paraclinique : biochimie

Une fois le dépistage réalisé, un contrôle sanguin de la bilirubinémie est nécessaire, et le dosage de la bilirubine totale reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'ictère néonatal.

2.1.3.1. Dosage de la bilirubine totale plasmatique :

En cas d'ictère, un dosage sérique de la bilirubine totale et conjuguée est nécessaire avant d'initier tout traitement. La valeur de la bilirubine non conjuguée (indirecte) est calculée par soustraction de la bilirubine directe à la bilirubine totale.

Normalement le taux de bilirubine totale est inférieur à 20 $\mu\text{mol/l}$ avec une bilirubine directe inférieure à 5 $\mu\text{mol/l}$.

Les taux de bilirubine sont exprimés en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/dl.

La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyper-bilirubinémie grave semble être le recours à une mesure de la BST (bilirubine sérique totale), analysée en tenant compte de l'âge gestationnel du nourrisson. Les nourrissons de moins de 38 semaines d'âge gestationnel dont la concentration de BST dépasse le 75e percentile présentent un risque d'hyper-bilirubinémie grave de plus de 10 % [23]. De même, les nourrissons de 39 à 40 semaines d'âge gestationnel dont la concentration de BST dépasse le 95e percentile présentent un risque de plus de 10 % (figure 6) [9].

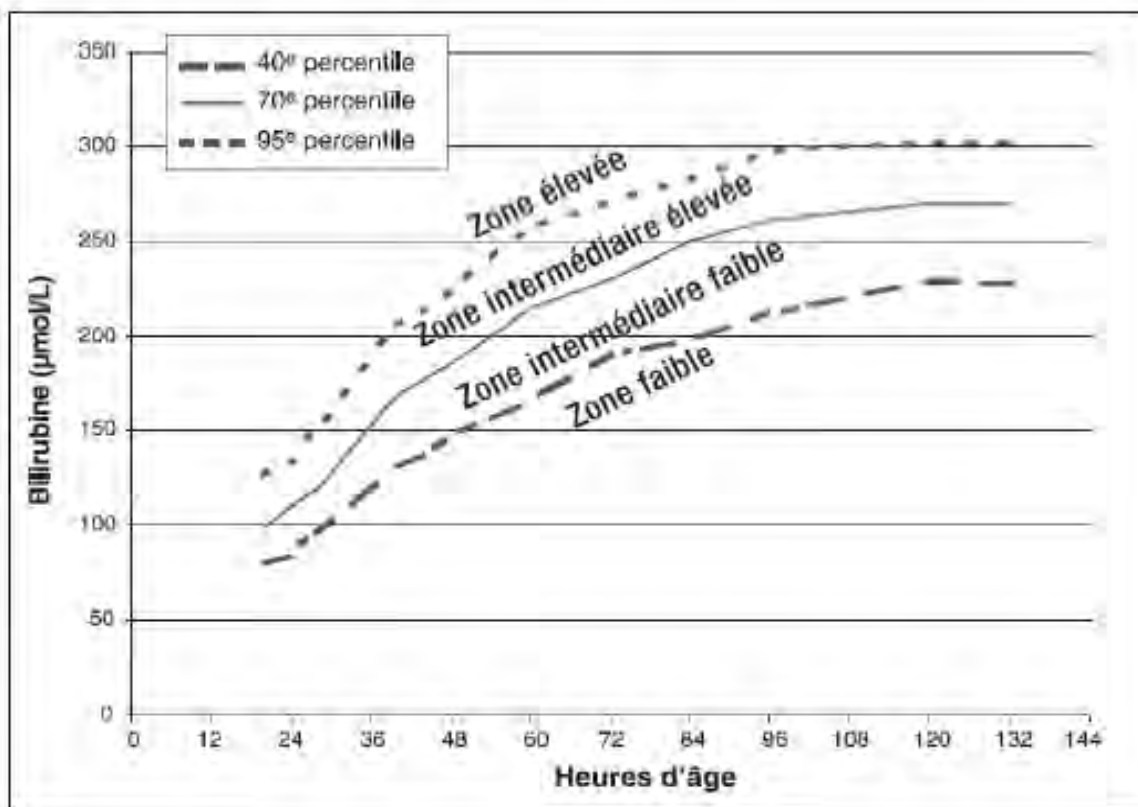


Figure 6: Nomogramme de Bhutani : risque d'une HB sévère selon la bilirubinémie et l'âge post natal chez les nouveau-nés à termes [9].

2.1.3.2. Taux de bilirubine non conjuguée et bilirubine conjuguée :

Le dosage de BC est fondamental pour le diagnostic, s'il est supérieur à 10-20% de la bilirubine totale, il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée posant un problème thérapeutique particulier, il faudra dans ce cas rechercher les étiologies des ictères à BC.

Nous nous intéressons dans ce mémoire aux ictères à bilirubine libre.

2.1.3.3. Rapport bilirubine totale/albumine sérique : [46, 47,65]

La détermination du rapport molaire bilirubine sur albumine fournit une bonne évaluation du risque potentiel de neurotoxicité de la bilirubine libre. Chez le nouveau-né à terme, lorsque le rapport bilirubine/albumine est inférieur à 70 %, les risques de neurotoxicité de la bilirubine libre sont faibles, voire négligeables. La réalisation de ce ratio est préconisée par l'American Academy of Pediatrics (AAP). Il a été proposé par Ahlfors pour aider à poser une indication d'EST chez les nouveau-nés à terme et prématurés. Cependant, une étude récente a montré que l'utilisation supplémentaire du rapport bilirubine /albumine dans la gestion de l'hyper-bilirubinémie chez les nourrissons prématurés de 32SA ou moins n'a pas amélioré leur développement neurologique.

2.1.3.4. Bilirubine non liée à l'albumine

Le taux de bilirubine non liée renseigne sur la fraction de la bilirubine libre, non liée à l'albumine et susceptible de traverser les membranes cellulaires dont la barrière hémoméningée. Il permet d'évaluer le risque d'encéphalopathie bilirubinique.

2.2. Diagnostic différentiel

L'ictère du nouveau-né peut être confondu la coloration des conjonctives par certains collyres (exemple la Rifamycine, Argyol)

2.3. Diagnostic étiologique

2.3.1. Enquête étiologique

2.3.1.1. Anamnèse

Elle précise les éléments suivants :

- Notion de consanguinité
- Antécédents familiaux de maladie ictérique ou de maladie hémolytique constitutionnelle ou de dysthyroïdie

- Antécédent d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle
- Suivi de la grossesse : notion de facteurs de risque infectieux, complications obstétricales, groupe sanguin maternel,
- Circonstances de la naissance : terme de naissance, voie haute ou basse, durée du travail, poids de naissance, notion d'accouchement traumatique ou instrumental, adaptation néonatale, présence de lésions traumatiques cranio-céphalique ou autres...
- Age d'apparition de l'ictère : un ictère précoce dans les 24 premières heures de vie est toujours pathologique et constitue un facteur de risque d'hyper bilirubinémie sévère [10, 32, 89] ou un ictère prolongé (après le 14ème jour de vie).
- Importance de la coloration jaune des muqueuses et évolution topographique.
- Rechercher une incompatibilité fœto-maternelle.

2.3.1.2. Examen physique

L'examen clinique doit également préciser un certain nombre d'éléments importants pour l'évaluation de l'ictère :

- Signes cliniques associés à l'ictère (pâleur, apathie, léthargie, fatigue lors des repas, vomissements, fièvre, urine sombre ou selles claires hépatomégalie, splénomégalie ...).
- Les signes de prématurité
- Présence d'un céphalématome, d'une bosse séro-sanguine (BSS).
- Signes de dysmorphie
- Signes en faveur d'une hypothyroïdie congénitale (post-maturité, macrosomie, hypotonie, fontanelle large, macroglossie [21,100]).

2.3.1.3. Examens complémentaires

➤ Hématologie :

▪ Le groupage sanguin ABO/ Rhésus et sous-systèmes :

Sur l'ensemble des grossesses, 20% sont ABO incompatibles. Dans ces circonstances, le sang maternel contient des anticorps anti-A, anti-B et anti-AB alors que les hématies fœtales portent le ou les antigènes correspondants. En réalité, 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 [7, 96]. La fréquence des incompatibilités O-A est nettement supérieure à celle des incompatibilités O-B mais ceux-ci tendent à avoir plus de risques que les incompatibilités O-A [49]. Les sous-groupes O-B ont un risque plus élevé pour développer une hyperbilirubinémie ; en général, l'hyperbilirubinémie se développe significativement plus chez les nouveau-nés de groupe O-B que O-A. La première valeur de bilirubine plasmatique totale qui a dépassé le 95ème percentile a été notée plus tôt chez les nouveau-nés de sous-groupe O-B. Ceux-ci ont aussi tendance à commencer la photothérapie plus tôt que les sous-groupes O-A [49].

▪ L'hémogramme :

Peut montrer :

- Une hyperleucocytose ou une leucopénie ou une thrombopénie en faveur d'une infection.
- Une anémie pouvant être le témoin d'une hémolyse [47, 56].
- Une réticulocytose élevée voire une érythroblastose marquée toujours dans les hémolyses.
- La présence de sphérocytes, de schizocytes, de poïkilocytes.

▪ Test de Coombs direct [58] :

Les globules rouges ayant fixé des anticorps sont agglutinés par un sérum antiglobine humaine ; ceci permet de mettre en évidence des anticorps immuns d'origine maternelle circulant dans le sang du nouveau-né et fixés sur ses

hématies. Ce test a une valeur diagnostique fondamentale: il affirme le caractère immunologique d'un processus hémolytique.

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.

- **Test de Coombs indirect [27] :**

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 antiglobuline.

- **Biochimie :**

- La C-Réactive Protéine (CRP): intérêt pour le diagnostic de l'origine infectieuse de l'ictère
- Albuminémie
- Bilans hépatiques : transaminase, taux de prothrombine
- Fonctions hypophysaires : hormones thyroïdiens, hormones de croissance
- Dosages spécifiques : G6PD, Pyruvate Kinase

- **Bactériologie et virologie :**

- ECBU
- Sérologies TORSCH
- Ponction lombaire
- Hémocultures

- **Imagerie : L'ETF et L'IRM**

- **Tests génétiques**

2.3.2. Les étiologies :

2.3.2.1. Ictère physiologique :

Il apparaît au 2ème ou 3ème jour de vie, est d'intensité modérée et reste parfaitement isolé. Il disparaît vers le 5 ou 6ème jour de vie, en règle avant le dixième jour [5].

Chez le nouveau-né prématuré, l'ictère peut être plus prolongé et plus marqué.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et plusieurs mécanismes y contribuent [58].

2.3.2.2. Ictère par hémolyse

Ces ictères par hémolyse sont associés à une anémie et dans les formes sévères à une splénomégalie (triade de Chauffard).

Hémolyses acquises

➤ Immunologiques : Les incompatibilités fœto-maternelles (IFM):

Les principaux critères d'hémolyse par IFM sont les suivants [6] :

- Hématocrite < 45% ou hémoglobine < 145 g/l
- Ictère précoce (=durant les premières 24 heures de vie)
- Bilirubine totale > 240 µmol/l durant les premières 48 heures de vie
- Test de Coombs direct positif
- Augmentation de la bilirubine durant la photothérapie

Les situations d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle doivent être évoquées en premier lieu devant un ictère précoce. L'incompatibilité rhésus devient de plus en plus rare: la mère est Rhésus négatif et le nouveau-né rhésus positif. L'antigène responsable est l'antigène D ou plus souvent maintenant les antigènes c, C et E. Le test de Coombs est positif, de type Immunoglobuline G. L'ictère est intense et le risque est important en l'absence de traitement. En l'absence d'anasarque fœtale, la mortalité périnatale est de 1 pour 100 environ dans un centre spécialisé et en France elle est estimée à 1-2 pour 100 000 naissances [77]. Son incidence comprise entre 6 et 10 pour 1000 naissances

jusqu'en 1970, s'est effondrée en 25 ans (0.9 pour 1000 en région parisienne en 1995) sous l'effet de l'immunoprophylaxie rhésus et de la chute de l'indice de fécondité [23].

Elle est symptomatique dans environ 50 pour 100, et elle est la plus grave des immunisations fœto-maternelles.

Le meilleur traitement est le traitement préventif par administration du sérum anti-D chez toute femme rhésus négatif dans les 48 heures suivant un accouchement d'un rhésus positif ou un avortement.

Les autres causes d'IFM sont devenues beaucoup plus fréquentes et il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité dans le système ABO. La mère est alors de groupe O et le nouveau-né de groupe A ou B. L'hémolyse peut toucher le nouveau-né premier né, contrairement à l'incompatibilité rhésus; elle est également moins sévère et moins précoce que celle rencontrée au cours de l'incompatibilité rhésus. Dans cette situation, le test de Coombs est souvent négatif.

Il faut impérativement revoir le nouveau-né à l'âge d'un mois car c'est à cet âge de la vie que l'anémie, conséquence de l'hémolyse, peut atteindre son maximum. [5, 39].

➤ **Infectieuses :**

Parmi les causes de l'ictère néonatal, l'infection néonatale arrive en premier. Il peut s'agir d'infection fœto-maternelle bactérienne, virale ou parasitaire. Ce sont les signes cliniques d'infection qui sont au premier plan, ils doivent systématiquement être recherchés et toute suspicion d'infection néonatale doit être traitée [40].

Hémolyses constitutionnelles

Ils peuvent également se révéler en période néonatale. Il s'agit avant tout des enzymopathies des globules rouges tel que le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Ce déficit enzymatique est particulièrement

fréquent chez les nouveau-nés d'origine africaine et dans les populations du bassin méditerranéen.

De même, la sphérocytose héréditaire peut être responsable d'ictère néonatal mais surtout dans la population Caucasienne. Le diagnostic peut être fait en période néonatale, devant l'existence d'antécédents familiaux et par l'étude des globules rouges du nouveau-né en éktacytométrie [29].

L'association d'une enzymopathie du globule rouge ou d'une sphérocytose héréditaire à une maladie de Gilbert rend la survenue d'un ictère encore plus probable [92].

Enfin, parmi les hémoglobinopathies, la thalassémie majeure peut être responsable d'ictère en période néonatale. Les autres hémoglobinopathies telles que la drépanocytose n'ont habituellement pas de révélation néonatale en raison de la présence de l'hémoglobine fœtale.

Hémolyse extravasculaire:

La résorption d'hématomes (céphalhématomes, hématomes du cuir chevelu), peut être responsable d'ictère néonatal. Le diagnostic peut être difficile si la collection sanguine est profonde.

2.3.2.3. Ictère au lait de mère

L'ictère au lait de mère survient chez environ 2 à 3 % des nouveau-nés allaités. [13,75].

Il apparaît en général vers le 5 ou 6^{ème} jour de vie. Il s'agit d'un ictère modéré et totalement isolé, tant cliniquement que biologiquement. 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 consistant à chauffer le 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.

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 [75].

2.3.2.4. L'ictère au jeun :

On observe fréquemment une association entre un ictère précoce et un allaitement au sein mal conduit entraînant rapidement une perte de poids de 8 à 12% dans la première semaine. Il s'agit d'une exacerbation de l'ictère physiologique, favorisée par le retard de la mise au sein avec des tétées trop espacées les trois premiers jours de la vie. Le mécanisme est lié à l'accentuation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine par ralentissement de l'évacuation digestive. L'analyse des cas de l'ictère nucléaire suggère dans un grand nombre d'observations le rôle de ce trouble fonctionnel transitoire dans la genèse de l'hyperbilirubinémie néonatale sévère. La régression de l'ictère est franche en un ou deux jours sous l'effet de l'augmentation de la fréquence et du volume des tétées ou d'une supplémentation lactée transitoire [92].

2.3.2.5. Déficit constitutionnel et permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine :

Il s'agit de la maladie de Gilbert et celle de Crigler-Najjar. Réunies par la biochimie et la biologie moléculaire, les maladies de Gilbert et de Crigler-Najjar sont toutefois bien différentes.

En effet, si la maladie de Gilbert est davantage une variante de la normale qu'une vraie anomalie, la maladie de Crigler-Najjar est une maladie sévère au traitement lourd.

La maladie de Gilbert est fréquente et totalement bénigne [55]. Elle est liée à un déficit partiel de l'activité de la BGT et son incidence est voisine de 5 à 8 % de la population [17,70].

Elle se manifeste habituellement, surtout chez l'adolescent par des épisodes ictériques souvent déclenchés par un stress, une infection, ou un jeun prolongé. Des douleurs abdominales et une asthénie peuvent s'associer à l'épisode ictérique.

Les bases moléculaires de la maladie de Gilbert sont maintenant bien identifiées. Dans les populations européennes et américaines du Nord, la maladie est liée à la présence, à l'état homozygote, d'une insertion d'un di-nucléotide Tynine-Adénine (TA) au sein du promoteur du gène codant pour la BGT. A l'opposé, en Asie, l'insertion du di-nucléotide Tynine-Adénine est quasiment absente, et la maladie de Gilbert est le plus souvent liée à la présence à l'état hétéro-ou homozygote, d'une mutation dans la séquence codante du gène de la BGT (mutation au codon 71 substituant au niveau de la protéine une arginine à une glycine). Ainsi, bien que cliniquement et biochimiquement identiques, il semble exister, au plan moléculaire, deux maladies de Gilbert selon l'origine géographique des populations.

Ces acquisitions récentes dans le domaine moléculaire ont permis de mieux comprendre le rôle de la maladie de Gilbert dans la genèse de l'ictère néonatal. S'il est vraisemblable que la maladie de Gilbert ne peut à elle seule déclencher un ictère néonatal, elle joue néanmoins un rôle important de cofacteur. Ainsi, la maladie de Gilbert semble capable d'accélérer le développement de l'ictère néonatal chez le nouveau-né à terme, et d'entraîner la persistance de l'ictère au-delà des délais habituel. De même, l'association d'une maladie de Gilbert à une hémolyse constitutionnelle telle qu'un déficit en G6PD ou une sphérocytose héréditaire, augmente considérablement le risque d'ictère intense chez le nouveau-né porteur. Il est à ce jour relativement aisé de dépister et l'insertion du di-nucléotide TA et la présence de la mutation au codon 71 [85, 104].

Néanmoins, ces analyses doivent être réservées aux situations particulières que peuvent représenter l'ictère précoce, l'ictère intense, ou l'ictère associé à d'autres pathologies.

Enfin, en période néonatale, une sténose hypertrophique du pylore peut survenir vers l'âge de 3 semaines. Cette sténose du pylore peut s'accompagner d'un ictère à bilirubine non conjuguée.

Les études moléculaires ont bien confirmé ce qu'avaient laissé pressentir les données cliniques biologiques et enzymologiques : l'ictère de la sténose du pylore est une manifestation précoce de la maladie de Gilbert [98].

La maladie de Crigler-Najjar est une affection exceptionnelle qui touche environ 1 nouveau-né sur 1 000 000. Elle est transmise sur un mode autosomique récessif et est due à un déficit constitutionnel et permanent de l'activité de la BGT. L'ictère néonatal est précoce et intense, et nécessite le plus souvent la réalisation d'une, voire plusieurs, exsanguinotransfusions.

Le risque d'ictère nucléaire est majeur chez les nouveau-nés atteints de cette maladie. Ultérieurement, ces nouveau-nés survivent grâce à la photothérapie.

Cliniquement, on distingue deux variétés de maladie de Crigler-Najjar selon la sensibilité au traitement inducteur par le phénobarbital.

Dans la maladie de type I, le traitement est inefficace, alors que dans la maladie de type II, le phénobarbital induit une décroissance rapide des concentrations de bilirubine plasmatique permettant de mettre le nouveau-né à l'abri des complications neurologiques potentielles.

A l'opposer, les nouveau-nés ayant une maladie de Crigler-Najjar de type I, doivent être maintenus sous photothérapie quotidienne (10 à 12 heures par jour).

Les bases moléculaires des maladies de Crigler-Najjar de type I et de type II sont connues. Il s'agit d'affections hétérogènes et plus d'une vingtaine de mutations ont été décrites à ce jour [16,54]. La biologie moléculaire est le seul moyen de réaliser au cas par cas le diagnostic prénatal de la maladie de Crigler-Najjar [24].

A ce jour, le seul espoir de traitement radical de la maladie de Crigler-Najjar de type I est la thérapie génique, si l'on arrive à transformer un déficit total de l'activité de la BGT en un déficit partiel [36,53].

2.3.2.6. Hypothyroïdie congénitale

Elle 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. Il pourrait être lié à un retard de maturation de l'activité de la BGT (bilirubine glucuronyl-transférase) [21].

A noter que le dépistage systématique de cette maladie ne se pratique pas encore dans notre pays.

2.3.2.7. Ictère du prématuré

La prématurité est la deuxième cause de l'ictère néonatal, favorisée par la polyglobulie physiologique, une durée de vie des hématies encore plus raccourcie et l'immaturation hépatique, sans compter les autres facteurs aggravants tels que l'infection, l'hypothermie, l'acidose ...

III. Prise en charge thérapeutique:

Les deux piliers du traitement de l'ictère néonatal à bilirubine libre sont la photothérapie et l'exsanguino-transfusion.

3.1. Buts du traitement

- Réduire le taux de bilirubine libre
- Eviter la fixation de la bilirubine libre au niveau des structures nerveuses

3.2. Les moyens

3.2.1. La photothérapie :

C'est le traitement de référence, dont l'efficacité est avérée. L'objectif est de réduire les concentrations de la bilirubine libre en la transformant en un photo-dérivé qui pourra être éliminé par l'organisme. L'avènement de la photothérapie a permis de réduire le recours à l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né.

➤ Principes :

L'exposition à des rayons lumineux, idéalement dans la lumière bleue (longueur d'onde entre 430 et 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. 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 (< 50 cm), 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 [79].

On distingue plusieurs techniques [86] différentes essentiellement par l'éclairement énergétique ou l'irradiance qu'elles produisent. Cette intensité se mesure à l'aide de radiomètres qui fournissent une mesure très variable suivant les appareils utilisés et les unités d'expression (mW/cm^2 ou $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$). Il n'y a malheureusement pas de consensus sur les unités, ni sur les appareils à utiliser [79].

A noter que ces appareils de mesure sont très chers et doivent être qualifiés.

➤ Modalités

On distingue deux méthodes de photothérapie :

Photothérapie conventionnelle : dans un lit ou une couveuse avec un « éclairement énergétique » de 2 à 3 mW/cm^2 ou une « irradiance » de 8-10

W/cm² par nm. Toutes les maternités et services de Néonatalogie doivent posséder un tel équipement.

Photothérapie intensive : ensemble de lampes dans la zone bleue du spectre solaire administré sur l'ensemble du corps (360°) « d'éclairement énergétique » > 3mW/cm² ou une « irradiance » > 30 W/cm² par nm.

Elle permet de baisser le taux de bilirubine totale de 20 % en moyenne en 4 Heures [68]. Son efficacité permet de limiter le recours à l'EST en cas d'hémolyse sévère.

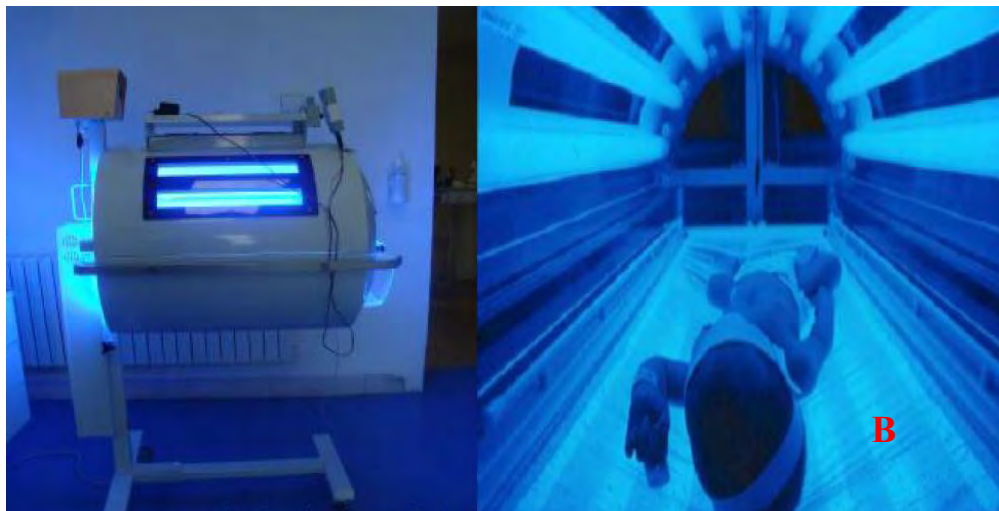
Il existe une troisième catégorie de photothérapie appelée **photothérapie maternisée**, c'est un lit dans lequel l'enfant (« face inférieure ») repose à 5-7 centimètres de tubes émettant un éclairage énergétique faible d'environ 2 mW/cm² (Bilibed® de Medela®, Bilblanket® de Ohmeda®). L'administration 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 ») [79].



Figure 7: Appareil de photothérapie conventionnelle



A



B

Figure 8 (A et B): Appareil de photothérapie intensive

➤ **Facteurs influençant l'efficacité :**

La rapidité d'élimination de la bilirubine non conjuguée au cours de la photothérapie dépend de trois grands processus :

- La rapidité d'altération de la bilirubine par la photothérapie.
- Du transport des photocomposés hydrosolubles de la peau vers la circulation sanguine.
- De l'excrétion de ces composés par le foie et par le rein **[103]**.
- Cette élimination de la bilirubine dépendra de plusieurs paramètres techniques :
 - Des qualités spectrales de la lumière délivrée (longueur d'onde) ;
 - De l'intensité de la lumière ;
 - De la surface corporelle exposée ;
 - De l'épaisseur et de la pigmentation de la peau ;
 - Du taux de bilirubine ;
 - De la durée d'exposition ;
 - De la cause de l'hyper bilirubinémie ;
 - De la distance entre l'enfant et la source lumineuse (une distance de 20 à 30 cm entre la source lumineuse et l'enfant est recommandée) **[18]**.

L'efficacité de la photothérapie augmente en fonction de l'intensité lumineuse, jusqu'à un point de saturation situé aux alentours de $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. L'intensité lumineuse diminue avec l'augmentation de la distance entre la source lumineuse et la peau de l'enfant. Les longueurs d'ondes habituellement utilisées sont dans le spectre du bleu, comprises entre 420 et 480 nm **[18]**.

Les systèmes à fibre optique ont une puissance de spectre qui est inférieure à celle des systèmes traditionnels. L'efficacité de la photothérapie est proportionnelle à la surface cutanée exposée.

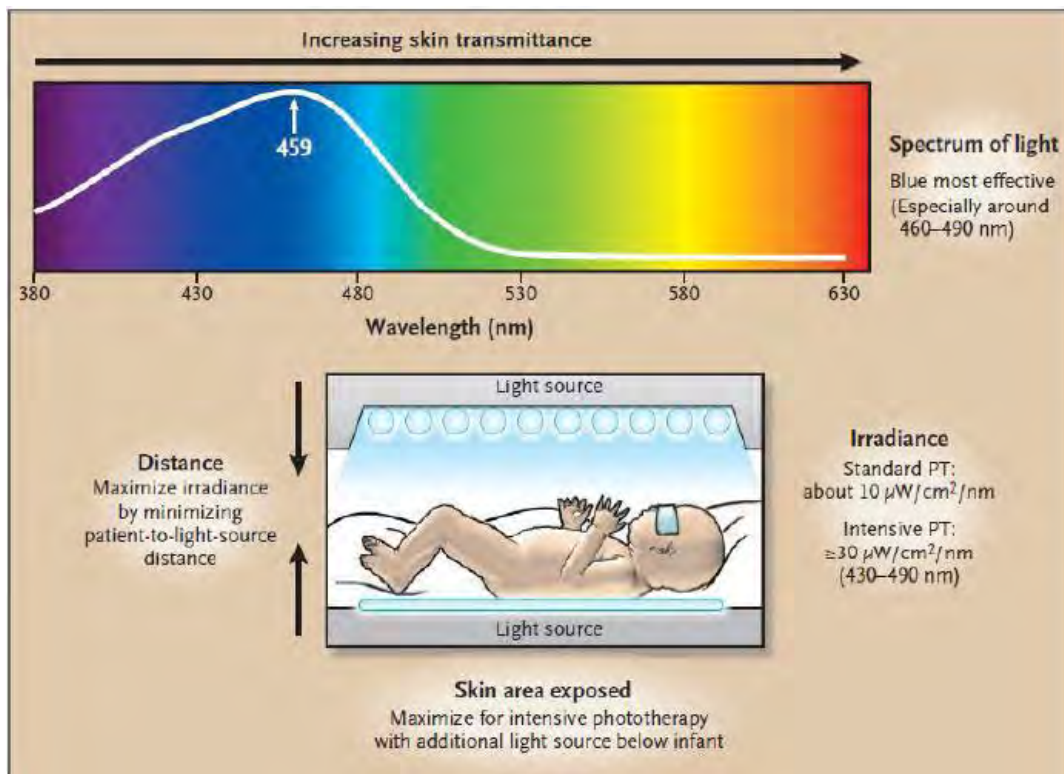


Figure 9: Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie [48].

➤ **Complications de la photothérapie :**

Les complications suivantes peuvent survenir :

- **Hyperthermie et déshydratation :** le risque dépend des appareils, de l'âge gestationnel du nouveau-né et de son alimentation. La surveillance de la température est indispensable la première heure et régulièrement. Les tétées doivent être fréquentes pour le biberon ou le sein. Il n'y a pas lieu d'arrêter l'allaitement maternel et il faut surveiller l'efficacité des tétées.
- **Lésions oculaires (kératite):** pour l'éviter, une protection oculaire sous forme de lunettes de photothérapie est obligatoire [33]. Il faut surveiller le bon positionnement des lunettes de photothérapie et éviter le risque d'obstruction nasale.
- **Conséquences gonadiques :** une protection par une couche est nécessaire en la pliant pour diminuer la surface non exposée [87].

- Bronze baby syndrome [33] : survient lorsque la photothérapie est poursuivie chez un enfant qui a une hyperbilirubinémie conjuguée.
- Arrêt respiratoire ou cardiaque : le monitoring de la fréquence cardiaque est impératif, surtout en cas photothérapie intensive [20].
- Eruption cutanée.
- Troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissements

3.2.2. Exsanguino-transfusion (EST) :

Le traitement de référence en cas d'échec de la photothérapie reste l'EST actuellement.

➤ Mécanisme d'action

Son but est de soustraire des globules rouges recouverts d'anticorps immuns et de soustraire les anticorps immuns, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie. Cette technique remplace le sang du malade par un sang provenant d'un ou plusieurs donneurs, par soustractions et injections successives de petits volumes de sang à travers la veine ombilicale ou une autre voie centrale. Les modalités de réalisation sont bien définies : le sang total ou reconstitué à partir de CGR conservés moins de 3 à 5 jours et de plasma frais congelé peut être utilisé. Il est recommandé (circulaire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2002) [2] de recourir à des concentrés de globules rouges de groupe sanguin et de phénotype compatibles avec les groupes sanguins du NN et de sa mère, phénotypes Rh-KELL, CMV négatifs, déleucocytés et irradiés. Le plasma frais utilisé est solidarisé (provenant du même donneur) ou à défaut, sécurisé, du groupe AB. Le volume d'échange doit être égal à 2 à 2,5 fois la masse sanguine totale de l'enfant (80 ml/kg). On effectue des cycles successifs avec des échanges de 3 à 5 ml/kg ; ces échanges doivent être effectués lentement. Au cours de sa réalisation, il est nécessaire d'injecter du gluconate de calcium régulièrement afin d'éviter l'hypocalcémie. La première soustraction permet la réalisation d'examen

biologiques. L'exsanguino-transfusion se termine toujours par une injection de sang [42].

➤ **Efficacité**

Cette technique permettrait de faire baisser le taux de bilirubine totale de 50% rapidement lors d'un échange de deux masses sanguines [91].

➤ **Effets secondaires et complications :**

- Thrombopénie transitoire
- Hypocalcémie
- Hypoglycémie
- Sepsis.
- Accidents thromboemboliques surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale dû à l'utilisation de cathéters artériels à demeure.
- Nécrose hépatique, entérocolite ulcéro-nécrosante en cas d'introduction accidentelle de cathéter au niveau du foie.
- Episodes bénins d'apnée et de bradycardie à la suite de l'injection de gluconate de sodium.

3.2.3. Perfusions 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.

On utilise de l'albumine à 20 % diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5 %, en perfusion de 2 à 3h, à la dose de 1 à 1,5 g/kg. Cette perfusion peut, lorsque la bilirubinémie reste dans les zones dangereuses malgré le traitement intensif, être renouvelée 24 heures plus tard [12,57].

3.2.4. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig IV) [71]:

Plusieurs travaux ont montré qu'elles réduisaient la nécessité du recours à l'EST, la durée de photothérapie et d'hospitalisation. Leur tolérance est excellente.

Les données concernant l'accroissement du risque nécessaire de transfusion tardive qu'elles engendreraient sont controversées.

3.2.5. Phénobarbital

Agit comme inducteur enzymatique de la glucuroconjugaison.

3.2.6. Le clofibrate :

Représente un traitement pharmacologique simple, efficace, sans effets indésirables de l'ictère du nouveau-né. Le traitement est alors à effectuer à j0 à la dose orale unique de 50mg/kg soit 0,25 ml de la solution disponible.

- La Sn-protoporphyrine :

L'originalité de cette molécule réside dans son mécanisme d'action puisqu'elle bloque la formation de la bilirubine à partir de l'hème, mais le problème de photosensibilisation qu'elle présente a constitué un frein pour la généralisation de ce traitement.

- La Sn-mésoporphyrine :

Moins phototoxique que la précédente mais encore insuffisamment évaluée

3.3. Indications :

Les indications de la **photothérapie** se réfèrent à des courbes de références.

Mais leurs preuves de validité sont de faible niveau de preuve [79].

Ces courbes comportent les taux de bilirubinémie pour lesquels un traitement est recommandé en fonction du poids de naissance, de l'âge gestationnel, et de l'âge post natal (en heures puis en jours).

Il convient d'intégrer lors la décision de traitement la notion de facteurs de risque, comme l'immunisation rhésus/ABO, ainsi que la dynamique d'évolution de l'hyperbilirubinémie [84].

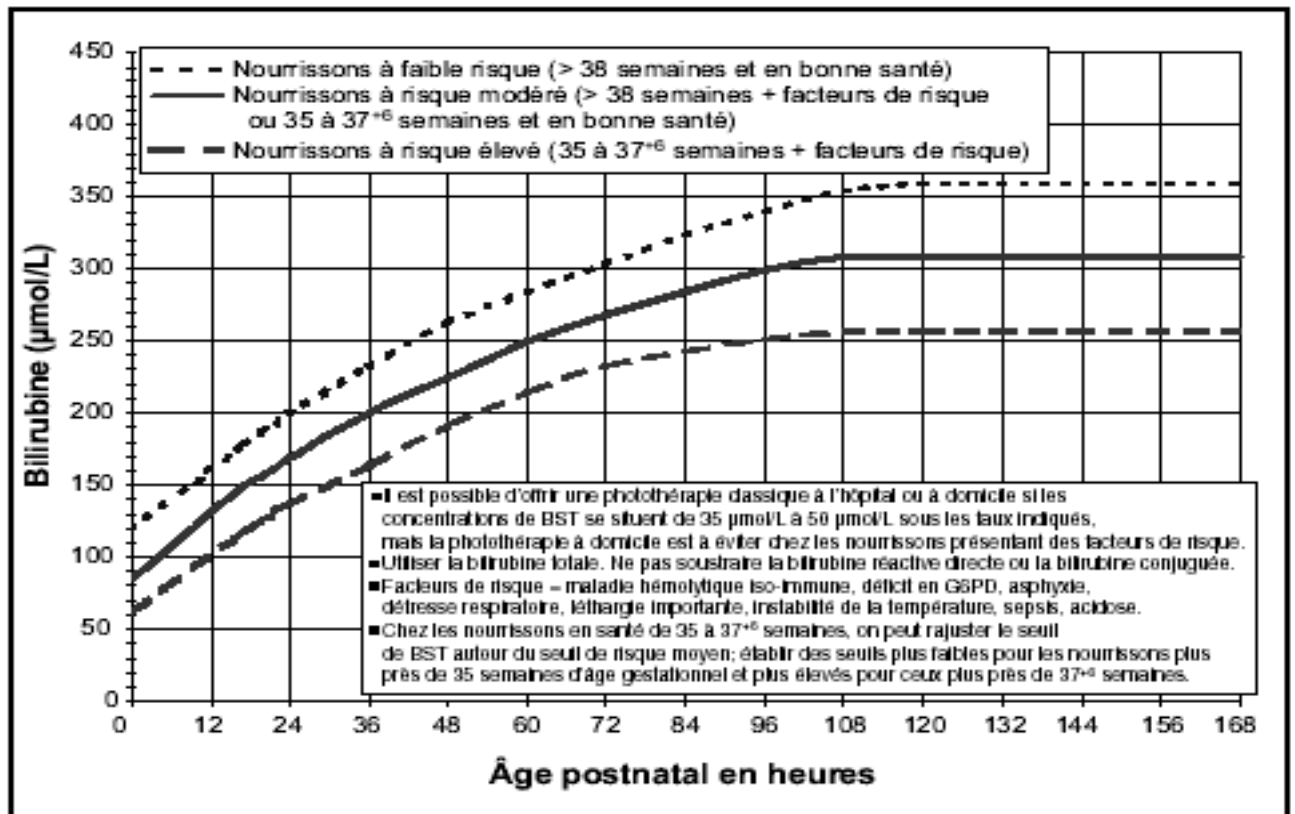


Figure 10: Guide de traitement par photothérapie chez les nouveau-nés de plus de 35 SA [79].

Il existe d'autres courbes pour les faibles poids de naissance, mais elles ne sont pas validées.

EN pratique, on peut également apprécier le besoin de photothérapie en comparant le taux de bilirubine au poids de naissance :

- Bilirubinémie en mg/l inférieure à 5 % du poids : en général, pas de nécessité de photothérapie
- Bilirubinémie en mg/l entre 5 et 10 % du poids : photothérapie classique
- Bilirubinémie en mg/l supérieure à 10% du poids : photothérapie intensive

L'arrêt de la photothérapie est organisé selon chaque centre. L'arrêt est décidé lorsque les dosages de bilirubinémie sont au-dessous des courbes. Un nouveau dosage est effectué 24 heures après l'arrêt de la photothérapie si l'on veut juger d'un rebond. Un risque de rebond existe et doit être connu, en particulier, en cas de sortie précoce.

L'exsanguinotransfusion est de moins en moins utilisé devant les progrès de la photothérapie en particulier avec les dispositifs avec lampes intensives de type tunnel. Le recours à l'EST est indiqué lorsque le taux de bilirubine est très élevé, dépassant les seuils de traitements.

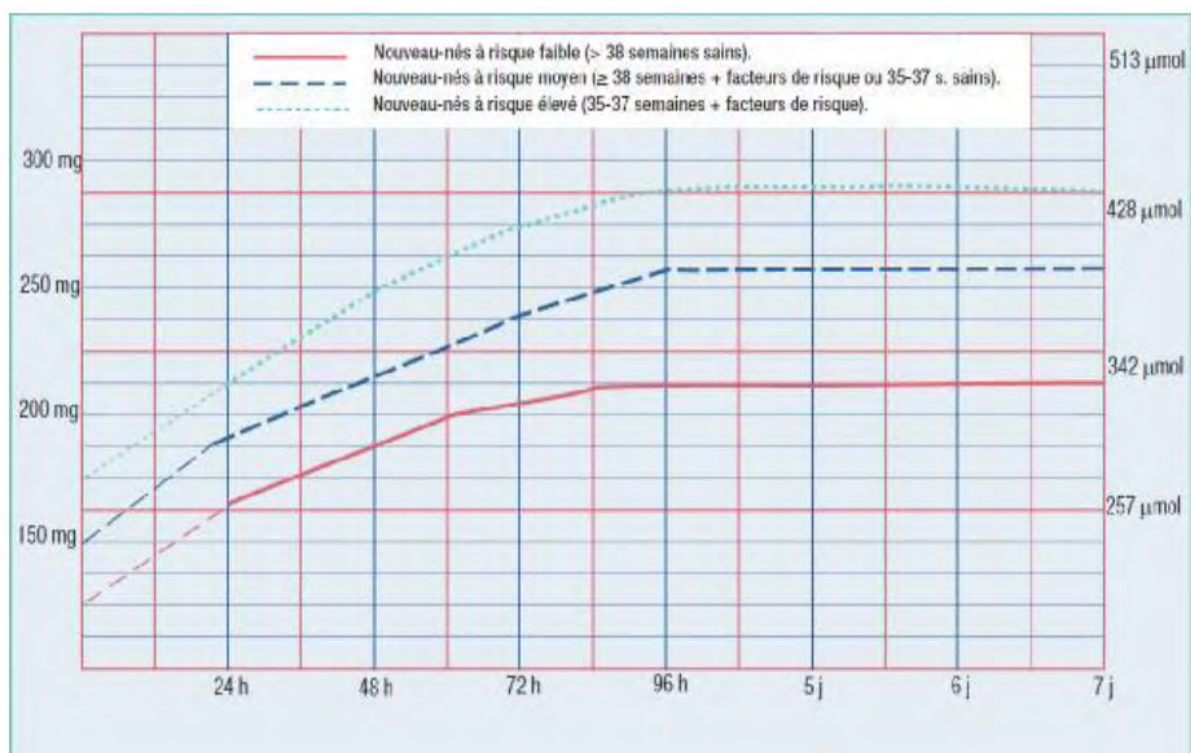


Figure 11: Indications de l'exsanguino-transfusion [65].

En pratique, L'AAP (American academy of pediatrics) a réactualisé des courbes de traitement en 2004. Ces courbes définissent un seuil de traitement par EST. En fonction du contexte clinique et de l'âge de l'enfant comprenant les principaux facteurs de risques de gravité de l'ictère (âge gestationnel faible, l'âge post-natal de l'enfant, déficit en G6PD, incompatibilités fœto-maternelles, troubles de vigilance, acidose, instabilité thermique, infection, signes d'atteinte neurologique) trois principaux seuils sont définis [65].

Le phénobarbital n'est indiqué actuellement que dans la maladie de Grigler Najjar.

Les perfusions **d'albumine** sont indiquées en cas d'ictère sévère, surtout chez le prématuré

Les IgIV sont efficaces dans la prise en charge des ictères sévères du nouveau-né liés à une incompatibilité érythrocytaire, conjuguées à la photothérapie

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

I. PATIENTS ET METHODES

1. Cadre d'étude

Notre étude avait pour cadre le service de néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (C.H.N.E.A.R). C'est un hôpital pédiatrique de référence de niveau 3 officiellement inauguré le 22 Mai 1981.

Le C.H.N.E.A.R se trouve dans le quartier de FANN à Dakar, dans l'enceinte du Centre Hospitalier Universitaire de FANN, sur l'avenue Cheikh Anta DIOP. Il a une capacité de 170 lits répartis dans cinq (5) services:

- Le pavillon K ou Service des Urgences et de Pneumologie pédiatrique, avec une capacité de 30 lits reçoit les enfants âgés de plus de 2 mois.
- Le pavillon N : Service de néonatalogie avec une capacité de 23 lits.
- Le pavillon M, avec une capacité de 33 lits, qui reçoit les enfants âgés de 2mois à 3 ans.
- Le pavillon O, avec une capacité de 39 lits, qui accueille les enfants de 3 à 15 ans.
- Le pavillon de chirurgie construit récemment en 2009 avec une capacité de 45 lits.

Le service de néonatalogie (Pavillon N) constitue un des centres de référence nationale où sont hospitalisés des enfants âgés de 0 à 2 mois de vie. Il a une capacité totale de 23 places dont 12 incubateurs ouverts (tables de réanimation) et fermés couveuses en soins intensifs, 8 lits en unité mère enfants et 3 lits en unité Kangourou.

La population d'enfants hospitalisés se compose ainsi de nouveau-nés prématurés, de nouveau-nés à terme et de nourrissons âgés de moins de 02 mois. L'hôpital n'étant pas doté d'une maternité, tous les enfants proviennent d'autres maternités et structures de santé de la région de Dakar. Parfois ils sont transférés d'autres régions du Sénégal. Nous avons donc une population de nouveau-nés dit « out born ». Cette situation génère beaucoup de difficultés tenant aux conditions difficiles de transfert des nouveau-nés dans la région de Dakar et

aboutit donc à un retard de la prise en charge. Ces nouveau-nés que nous recevons sont donc déjà le plus souvent dans une situation clinique assez difficile, avec une pathologie déjà très évoluée.

Pour le diagnostic des ictères à bilirubine libre, le dosage de la bilirubinémie se fait de façon routinière au niveau du laboratoire de l'hôpital. Le bilirubinomètre transcutané n'est pas disponible.

Sur le plan thérapeutique, le service dispose de plusieurs appareils de photothérapie classique et d'un tunnel de photothérapie.

En cas d'indication, l'EST est effectuée dans le service de néonatalogie.

Le personnel médical est composé, d'un professeur de Pédiatrie, d'un assistant universitaire, d'internes et de DES. Le personnel paramédical est constitué d'une surveillante des soins infirmiers, diplômée d'Etat, de 4 infirmières d'Etat, de 4 assistantes infirmières, d'une sage-femme, de 4 aides infirmières, de 3 agents de services, et de 5 vacataires. Le personnel paramédical travaille par poste de 12 heures.

2. Méthodologie

2.1. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, portant sur les cas d'ictère néonatal, colligés au service de néonatalogie, concernant la période allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016 (3ans).

2.2. Population de l'étude

▪ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude tous les nouveau-nés atteints d'ictère à bilirubine libre (non cholestatique) pour qui le taux de bilirubinémie était disponible.

▪ Critères de non inclusion

Ont été exclus les nouveau-nés n'ayant pas bénéficié d'un dosage de la bilirubine plasmatique (dossiers incomplets).

2.3. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe).

Nous avons recueilli les données suivantes :

- Données épidémiologique et sociodémographique : âge, sexe, adresse...
- Données maternelles : âge, gestité, parité, groupe sanguin rhésus, notion de prise antérieure de sérum anti D
- Données concernant le déroulement de la grossesse : suivi, nombre de CPN et d'échographie, notion RAI positive, complications obstétricales
- Données périnatales : notion de facteurs de risque infectieux, terme et voie d'accouchement, durée de travail, notion de manœuvre instrumentale, adaptation néonatale (APGAR, notion de réanimation, trophicité à la naissance)
- Données cliniques concernant l'ictère : délai d'apparition, localisation extension et signes associés
- Données paracliniques : groupe sanguin rhésus du nouveau-né, évolution des taux de la bilirubinémie totale, direct, et indirect, test de Coombs et RAI, bilans infectieux, sérologies, les dosages spécifiques...
- Données thérapeutiques : photothérapie, EST, albumine....
- Evolution, durée de l'ictère, complications (ictère nucléaire), mortalité associée

Les différents paramètres recueillis ont été saisis sur un fichier Excel et traités par le logiciel statistique SPSS version 20.0

Quelques définitions :

Parité : c'est le nombre d'accouchements réalisés par la patiente.

Primipare : parturiente ayant une seule parité

Paucipare : parturiente ayant 2 à 3 parités

Multipare : parturiente ayant 4 à 5 parités

Gestité : c'est le nombre de grossesses qu'a eu la patiente.

Primigeste : première grossesse

Paucigeste : 2 à 3 grossesses

Multigeste : 4 à 5 grossesses

II. Résultats

1. Epidémiologie :

1.1. Incidence

Du 1^{er} janvier 2014 au 31 Décembre 2016, le service de néonatalogie (le pavillon N) a enregistré 102 cas d'ictère néonatal à bilirubine libre sur 2008 cas d'hospitalisation néonatale, soit une incidence de 5,07% des hospitalisations pendant la période d'étude.

1.2. Répartition des cas selon les années

La figure 12 montre la répartition des cas d'ictère néonatal en fonction des années. Les ictères ont été plus enregistrés en 2016.

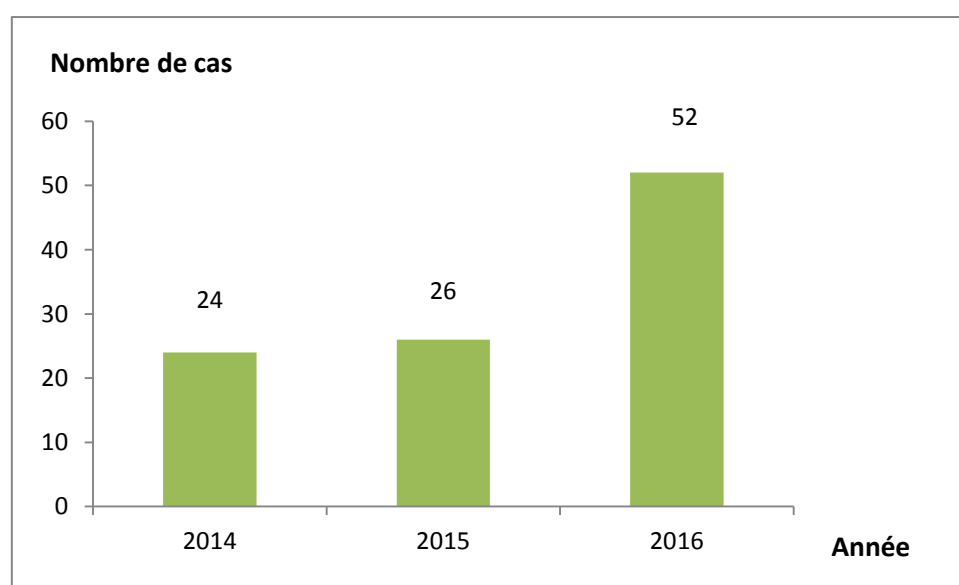


Figure 12: Répartition des cas selon les années

1.3. Répartition des cas selon les mois

La fréquence mensuelle des ictères néonataux était de 8,5 cas en moyenne.

Le plus grand nombre de cas a été noté au mois de juillet avec 14 cas.

La figure 13 montre la répartition des nouveau-nés selon les mois.

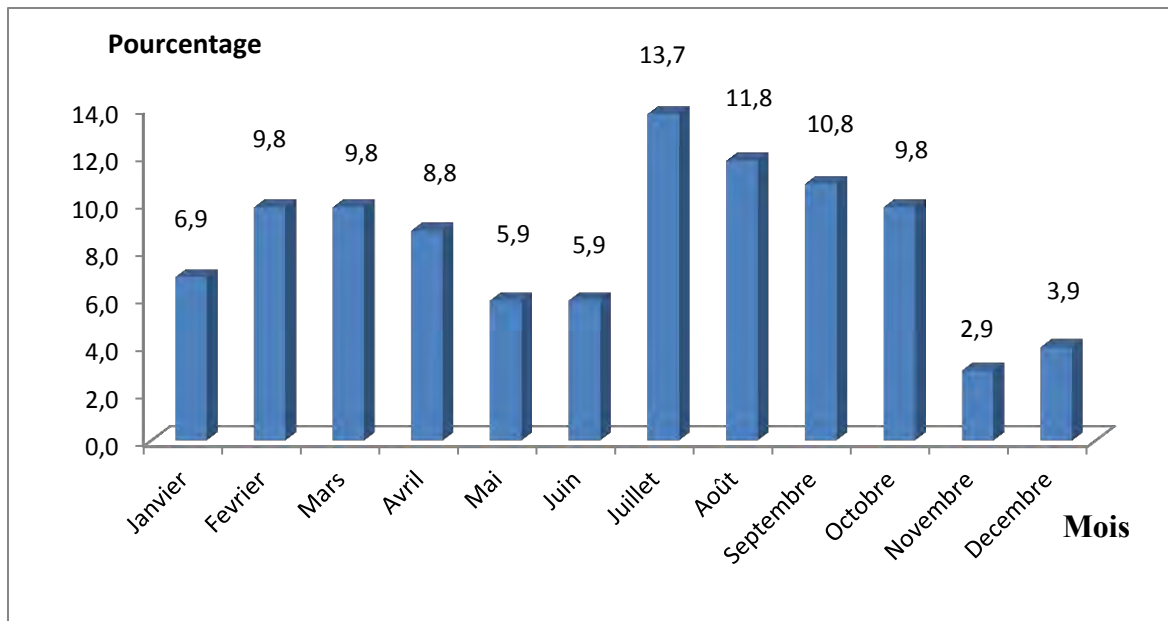


Figure 13: Répartition des cas selon les mois

1.4. Répartition selon l'âge d'admission

L'âge médian des nouveau-nés au diagnostic était de 96 heures avec des extrêmes allant de 1 heure à 648 heures.

La figure 14 montre la répartition des nouveau-nés selon l'âge d'admission

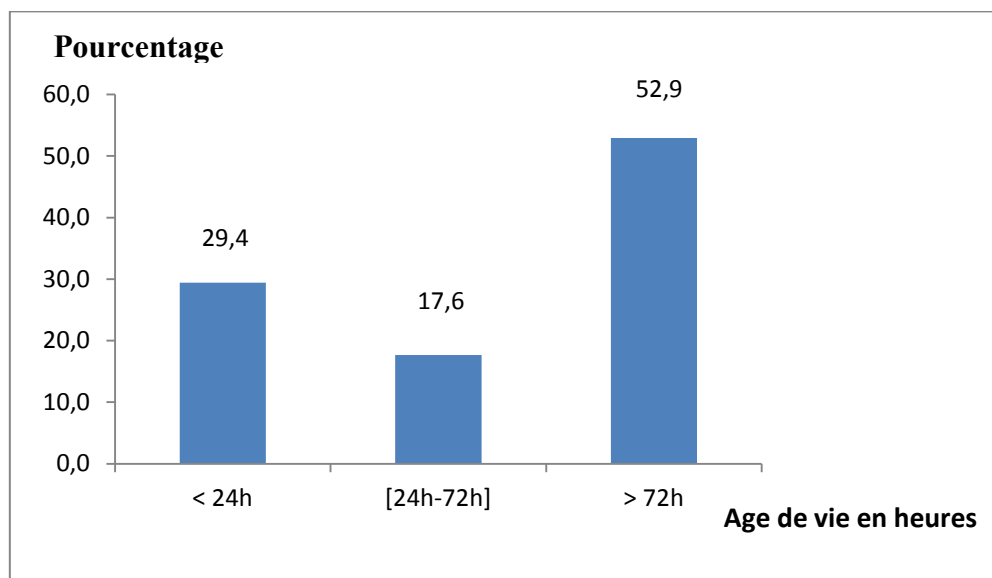


Figure 14: Répartition des cas selon l'âge d'admission

1.5. Répartition selon le sexe

Sur les 102 cas, 58 étaient des garçons (56,9%) et 44 étaient des filles (43,1%), soit un sex-ratio de 1,3

La figure 15 montre la répartition des nouveau-nés selon le sexe

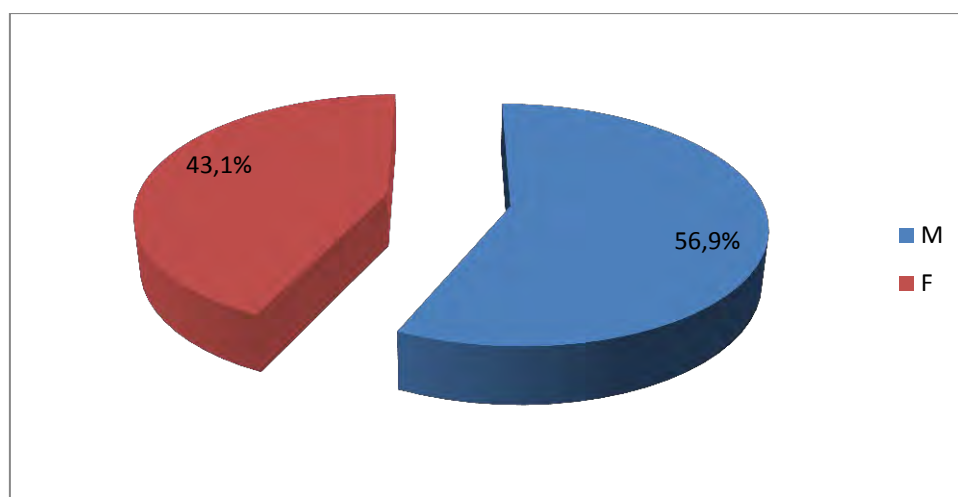


Figure 15: Répartition des cas selon le sexe

1.6. Répartition selon l'origine géographique

Huit enfants sur dix venaient de la banlieue de Dakar (figure 16)

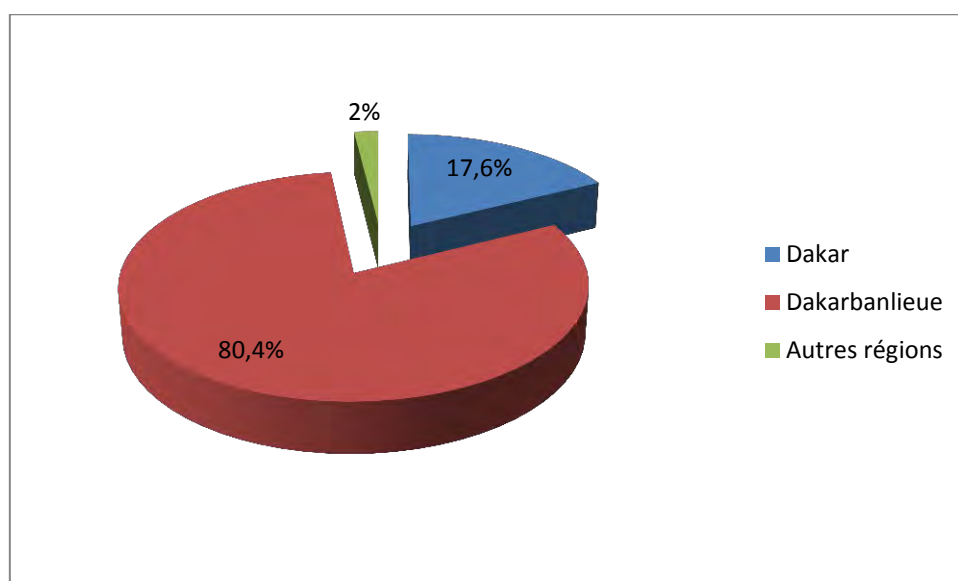


Figure 16: Répartition des cas selon l'origine géographique

2. Antécédents maternels et familiaux :

2.1. Répartition selon les antécédents maternels et familiaux

L'âge moyen des mères était de 26,42 ans (extrêmes de 16 et 44 ans).

Tableau I : Répartition des cas selon les antécédents maternels et familiaux

	Nombre de cas	Pourcentage
Consanguinité	22	21,56
Gestité Primigeste	40	39,2
Paucigeste	47	46,1
multigeste	15	14,7
Parité Primipare	42	41,2
Paucipare	46	45,1
Multipare	14	13,7
Avortement spontané	2	1,9
Décès dans la fratrie	6	5,8
Ictère néonatal dans la fratrie	2	1,9

2.2. Répartition des cas selon le groupe sanguin rhésus des mères

Tableau II : Répartition des mères selon leur groupe sanguin et leur facteur rhésus

	Nombre de cas	Pourcentage
O+	43	51,8
A+	18	21,7
B+	12	14,5
O-	5	6,0
A-	2	2,4
B-	2	2,4
AB-	1	1,2
Total	83	100,0

3. Données obstétricales

3.1. Suivi de la grossesse

Tableau III : Répartition des cas selon le suivi de la grossesse

		Nombre de cas	Pourcentage
CPN	Aucune	5	4,9
	[1-3]	40	39,2
	≥ 4	57	55,9
Echographie	Aucune	23	22,5
	[1-2]	68	66,7
	> 2	11	10,8

- La majorité (55,9 %) des parturientes avait bénéficié d'un suivi correct avec 4CPN ou plus.
- L'échographie obstétricale a été réalisée chez 77,5% des mères.

3.2. Complications obstétricales

Tableau IV : Répartition des cas selon les complications obstétricales

	Nombre de cas	Pourcentage
Infections génitales	11	10,08
RPM	13	14,7
Fièvre à l'accouchement	1	1
Liquide amniotique teinté	19	18,6
Ag HBS positif	1	1
HTA	1	1
Diabète gestationnel	1	1

4. Données périnatales

4.1. Données de l'accouchement

Tableau V : Répartition des cas selon les données de l'accouchement

		Nombre de cas	Pourcentage
Voie d'accouchement	Césarienne	23	22,8
	Voie basse	78	72,2
Aspect du liquide amniotique	Clair	27	26,5
	Teinté	19	18,6
	méconial	1	1
Age gestationnel	Prématuré	6	6,4
	A terme	88	93,6
APGAR	< 7	11	10,8
	≥ 7	78	76,5

4.2. Répartition des nouveau-nés en fonction de leur poids de naissance.

Tableau VI : Répartition des cas selon le poids de naissance

	Nombre de cas	Pourcentage
<2500	21	20,6
[2500-4000]	79	77,5
> 4000	2	2,0
Total	102	100,0

Dans la population, 20,6% étaient des faibles poids de naissances.

4.3. Mode d'alimentation

Tableau VII : Répartition des cas selon le mode d'alimentation

	Nombre de cas	Pourcentage
Sein exclusif	68	81,9
artificiel	6	7,2
mixte	9	10,8
Total	83	100,0

La majorité (81,9%) des nouveau-nés étaient nourris au sein exclusivement.

5. Données cliniques

5.1. Délai d'apparition de l'ictère

Tableau VIII : Répartition des cas selon le délai d'apparition de l'ictère

	Nombre de cas	Pourcentage
<24h	9	8,8
[24h-48h]	34	33,3
[48h-72h]	17	16,7
> 72 h	42	41,2
Total	102	100,0

L'ictère était précoce avant 48h chez 43 nouveau-nés (42,1%)

5.2. Mode d'installation

L'ictère était progressif chez près de la moitié des nouveau-nés

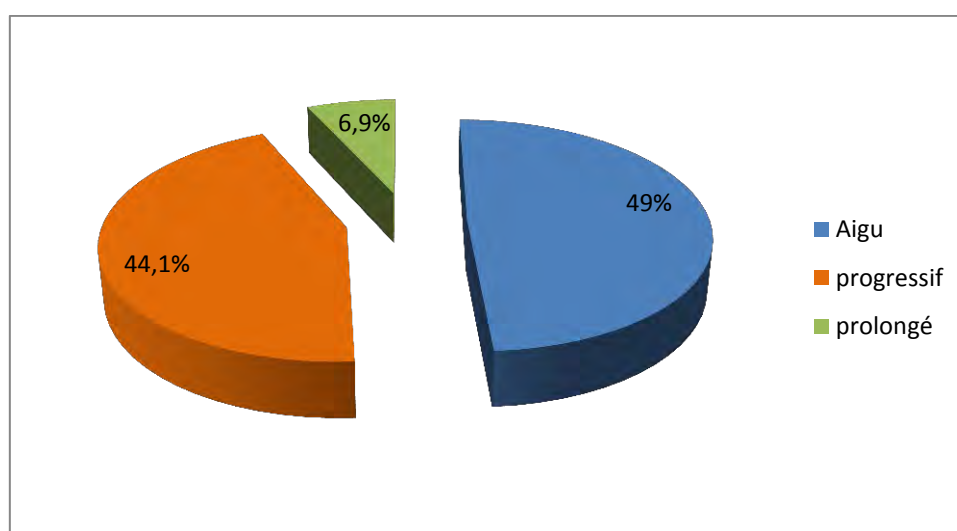


Figure 17: Répartition des cas selon le mode d'installation de l'ictère

5.3. Localisation de l'ictère

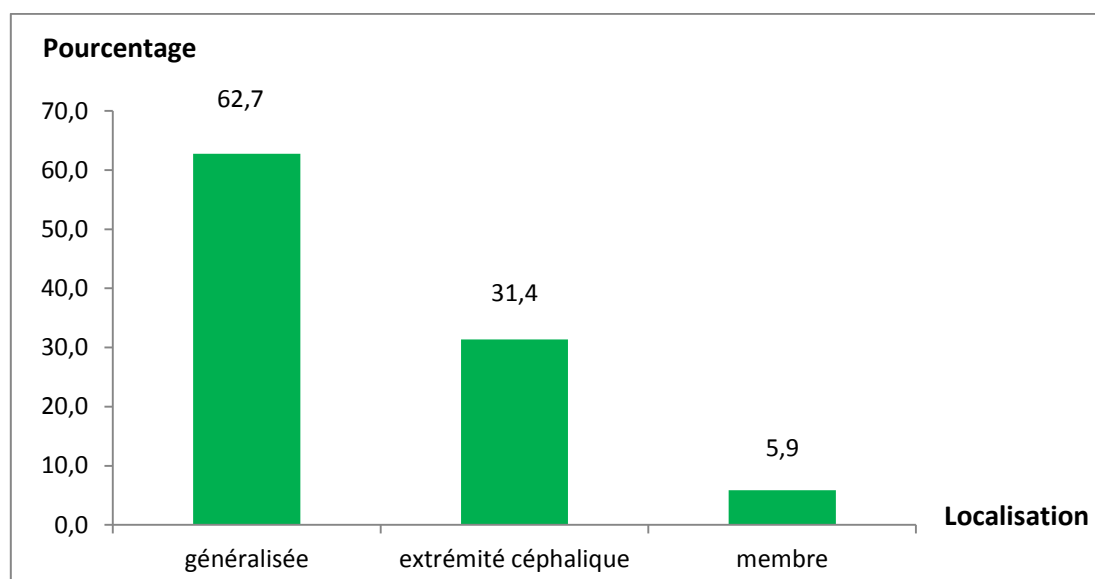


Figure 18 : Répartition des cas en fonction de la localisation de l'ictère

5.4. Signes cliniques associés

Tableau IX: Répartition des cas en fonction des signes cliniques associés

	Nombre de cas	Pourcentage
Fièvre	48	47,1
Détresse respiratoire	40	39,2
Abolition ou diminution des réflexes archaïques	34	33,3
Anémie clinique	27	26,5
Hypotonie	25	24,5
Crises convulsives	9	8,8
Hépatomégalie	8	7,8
Hypertonie	5	4,9
Arrêt cardio respiratoire	1	1
Céphalématome	1	1
Vomissement	1	1
Omphalite	1	1
Splénomégalie	1	1

L'ictère était associé à une fièvre chez près la moitié des nouveau-nés

6. Données paracliniques

6.1. Groupe sanguin rhésus des nouveau-nés

Tableau X : Répartition des cas selon le groupage ABO Rhésus des nouveaux nés

	Nombre de cas	Pourcentage
A+	27	28,1
O+	33	34,4
O-	1	1,0
B+	30	31,3
B-	2	2,1
AB+	3	3,1
Total	96	100,0

6.2. Taux de la bilirubinémie à l'admission

Tableau XI : Répartition des cas en fonction des taux de la bilirubine totale à l'admission

Bilirubine totale (mg/l)	Nombre de cas	Pourcentage
< 100	17	16,7
100-150	22	21,6
150-200	24	23,5
200-250	15	14,7
250-300	11	10,8
> 300	13	12,7
Total	102	100,0

Le taux moyen de la bilirubinémie totale était de 191,80mg/l.

6.3. Autres anomalies biologiques

Tableau XII : Répartition des cas selon les anomalies biologiques

	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie Hb < 12(g/dl)	35	34,3
Thrombopénie plaquettes < 150 000(éléments/mm ³)	17	16,7
Leucopénie GB < 4000 (éléments /mm ³)	2	2
Hyperleucocytose > 20000 (éléments /mm ³)	23	22,5
CRP positive	40	39,2
Test de Coombs direct positif	2	2
RAI positif	0	0

L'anémie était retrouvée chez un tiers des enfants (34,3%) et la CRP était revenue positive chez 40 enfants (39,2%).

7. Etiologies retenues pour les ictères

Tableau XIII: Principales étiologies retenues

	Nombre de cas	Pourcentage
Infection néonatale	43	42,1
Incompatibilité ABO probable	35	35,3
Incompatibilité Rhésus	8	7,8
Ictère au lait de mère	1	1
Paludisme	1	1
Céphalhématome	1	1
CRIGGLER NAJJAR	1	1
Non retrouvée	17	16,7

8. Données thérapeutiques

8.1. Thérapeutiques utilisées contre l'ictère

Les thérapeutiques pour prise en charge de l'ictère utilisées chez nos patients sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau XIV : Répartition des cas selon les thérapeutiques utilisées contre l'ictère

	Nombre de cas	Pourcentage
Photothérapie	95	93,2
EST	6	6,8
Phénobarbital	1	1
Immunoglobuline IV	0	0
Albumine	0	0

L'EST a été réalisé chez 6 nouveau-nés (6,8 %) complétée par la photothérapie intensive. Le taux de BT pour ces nouveau-nés variait entre 286 et 536 mg/l.

8.2. Répartition selon les données de la photothérapie

Tableau XV : Répartition des cas selon les données de la photothérapie

		Nombre de cas	Pourcentage
Durée	≤ 12h	53	57
	[12-24h]	6	6,5
	>24h	34	36,6
Modalité	continue	40	39,2
	Discontinue	62	60,8
Appareils	Photothérapie	95	92,3
	classique		

8.3. Autres thérapeutiques associées

Tableau XVI : Répartition des cas selon les autres thérapeutiques utilisées

	Nombre de cas	pourcentage
Antibiotiques	58	56,8
Antipaludique	1	1
Transfusion	3	2,9

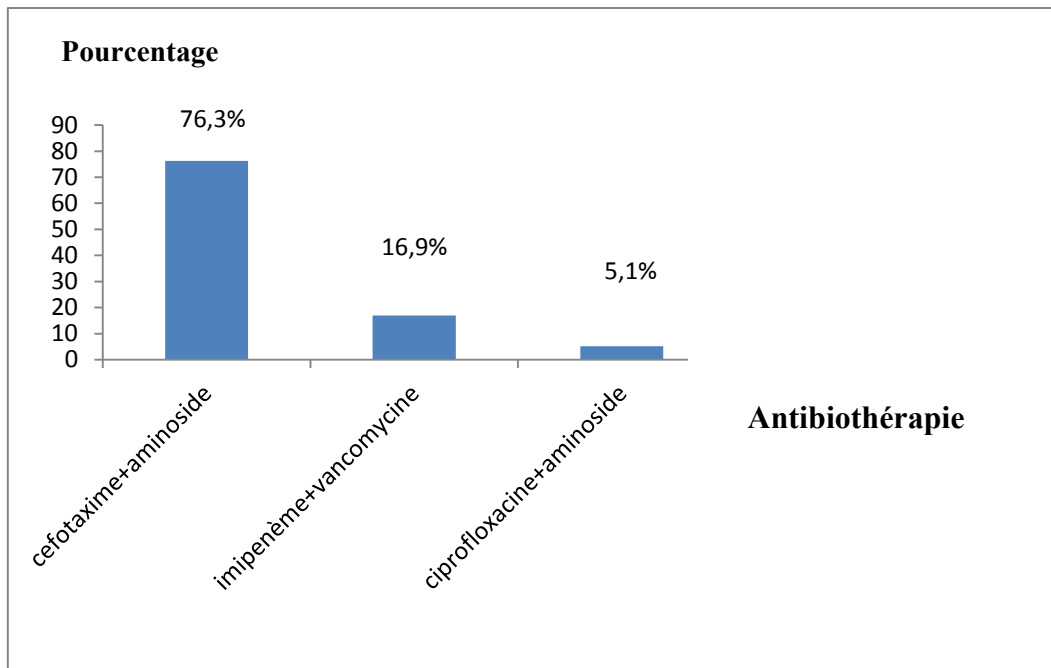


Figure 19: Répartition des cas en fonction de l'antibiothérapie administrée

9. Evolution

9.1. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre population était de 8,80 jours avec des extrêmes de 1 jour à 32 jours.

9.2. Evolution de la bilirubinémie :

Tableau XVII : Répartition des taux moyens de la BT à l'admission en fonction de l'âge chronologique des nouveau-nés

	Bilirubinémie totale mg/l						Total
	< 100	100-150	150-200	200-250	250-300	> 300	
J0	0	2	1	1	1	0	5
J1	1	1	3	2	1	3	11
J2	4	3	3	1	1	2	14
J3	3	4	4	1	0	1	13
J4	4	1	3	1	1	2	12
J5	1	3	0	0	3	1	8
J6	0	0	2	3	1	0	6
J7	0	0	3	1	0	0	4
> J7	4	8	5	5	3	4	29
Total	17	22	24	15	11	13	102

9.3. Survenue d'encéphalopathie bilirubinémique : ictère nucléaire

L'évolution a été marquée par la survenue d'un ictère nucléaire avec encéphalopathie bilirubinémique chez 14 cas, soit 12,8%. Tous ces enfants avaient déjà ces signes à l'admission. Les signes d'encéphalopathie retrouvés sont décrits dans le tableau XVIII.

Tableau XIX : Répartition des cas selon les signes cliniques de découverte de l'ictère nucléaire

	Nombre de cas	Pourcentage
Trouble du tonus		
Hypotonie	6	5,9
Hypertonie	6	5,9
Convulsions	5	4,9
Détresse respiratoire	5	4,9
Trouble de conscience	3	3
Mouvements anormaux	2	2
Apnée	2	2

9.4. Taux de létalité

Nous avons noté 15 décès dans notre population, soit 14,7%.

10. Données analytiques

10.1. Facteurs de mortalité

Tableau XX : Répartition des cas selon les facteurs de mortalité

Mortalité				
		Nombre de cas	Pourcentage	p
Ictère nucléaire		7	63,6	0,013
Bilirubine (mg /l)	≤200	5	33,3	0,014
	>200	10	66,7	
Age à l’admission	≤ 48 h	9	60	0,09
(heures de vie)	>48h	6	40	

- Le taux de mortalité était plus élevée chez les nouveau-nés avec un taux de bilirubine supérieur à 200mg/l (66,7%), avec une différence statistiquement significative (p=0,014).
- La létalité était beaucoup plus élevée en cas d'ictère nucléaire avec une différence statistiquement significative (p=0,013).

10.2. Facteurs de risques

Tableau XXI : Répartition des cas selon les facteurs de risques de l'ictère nucléaire

		Ictère Nucléaire		
		Nombre de cas	Pourcentage	p
CPN	< 4 CPN	5	41,7	0,747
	≥ 4 CPN	7	58,3	
Poids de naissance (en gramme)	< 2500	2	16,7	0,529
	≥ 2500	10	83,3	

Dans notre série le nombre des CPN, et le poids de naissance ne constituaient pas des facteurs de risques de développement d'ictère nucléaire, avec une différence statistiquement non significative.

DISCUSSION

L'ictère en période néonatale est extrêmement fréquent et peut intéresser plus d'un nouveau-né sur deux [9]. C'est une situation habituellement bénigne et de résolution spontanée.

Cependant, en cas d'ictère intense, le nouveau-né peut être exposé à des complications neurologiques redoutables, responsables de séquelles définitives, du fait de la neurotoxicité de la bilirubine libre [64]. Ces séquelles peuvent aller de signes neurologiques discrets à une encéphalopathie grave en cas d'ictère nucléaire.

Eu égard à la recrudescence des ictères nucléaires rapportés par la littérature, il s'était avéré nécessaire pour nous de faire la situation des ictères à bilirubine libre et de leurs complications afin d'enrichir les données de la littérature [15, 59].

Notre étude rétrospective a porté sur 102 cas colligés au service de néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (C.H.N.E.A.R.).

I. Données épidémiologiques :

L'incidence hospitalière de l'ictère néonatal à bilirubine libre dans notre série était de 5,07%. Cette incidence était proche de celle rapportée en République Démocratique du Congo qui était de 4,9% sur une série de 2007 à 2011 [72]. La fréquence hospitalière était de 3,7% à Madagascar [78] mais elle était sensiblement plus élevée à 8,8 % au CHU de Fès [34]. Une autre étude hospitalière menée à Nehru (en Inde) incluant 551 nouveau-nés entre 1994 et 1995 avait retrouvé une incidence de 6,5% [74].

Au Royaume-Uni, en 2001 la prévalence de l'ictère était estimée à 5,5 cas pour 1000 naissances vivantes [66].

Dans notre étude, la majeure partie des cas était survenue chez les nouveau-nés à terme (93,6%).

L'ictère néonatal est une pathologie du nouveau-né à terme et du prématuré. La prématurité est reconnue comme facteur de risque d'ictère à bilirubine libre

[32, 35, 45,60, 89]. Le risque est supérieur chez les nouveau-nés de 36 à 38SA par rapport à ceux de plus de 40SA.

La prédominance masculine que nous avons notée (56,9%) est également retrouvée dans la grande majorité des travaux [9, 34,74] et plusieurs auteurs considèrent le sexe masculin comme un facteur de risque [27].

Dans la série du CHU Hassan II de Fès, la fréquence du sexe masculin représentait 63% des cas [9, 34,74].

II. Antécédents :

De nombreux facteurs de risque maternels et familiaux ont été identifiés dans la survenue de l'ictère néonatal. Ces facteurs concernent le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'âge gestationnel, le poids à la naissance, la sortie précoce de la maternité, l'allaitement et les antécédents d'ictère dans la fratrie.

Certains de ces facteurs ont été étudiés dans notre travail :

- Concernant la voie d'accouchement, la majorité des enfants étaient nés par voie basse non instrumentale (72,2%). Dans la littérature, les extractions instrumentales sont souvent citées comme facteurs de risque importants d'ictère. Le mécanisme est une stimulation de l'hème-oxygénase liée au stress ou la survenue de traumatismes obstétricaux avec résorption d'hématomes libérant de bilirubine [82].

- Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus exposés à un ictère à bilirubine libre que ceux de poids normal [35,60]. Ce constat n'est pas confirmé par notre travail, où seulement 20,6% étaient des faibles poids de naissances.

- La majorité des nouveau-nés (81,9%) étaient nourris au sein. Malgré les nombreux avantages de l'allaitement maternel, l'étude de Schneider a mis en évidence un risque 3 fois plus important pour les nouveau-nés recevant un allaitement maternel exclusif d'avoir une BT >120 mg/l par rapport aux enfants recevant une alimentation artificielle [41, 45]. Ce risque est favorisé par les

difficultés d'allaitement maternel, ce qui entraîne une augmentation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine.

Un autre facteur de risque important de survenue d'ictères sévères est la sortie précoce du couple mère-enfant de la maternité après la naissance. Dans notre contexte, cette sortie se fait en général dans les 6 heures suivant la naissance, d'où la fréquence des ictères sévères vus tardivement.

-L'ictère sévère dans la fratrie est reconnu comme facteur de risque d'hyperbilirubinémie [10]. Ce constat n'est pas confirmé par notre travail où seulement 2 cas d'ictère néonatal dans la fratrie ont été notés.

III. Données cliniques :

L'âge médian des nouveau-nés au moment de l'hospitalisation pour ictère était de 96 heures avec des extrêmes allant de 1 heure à 648 heures. Cependant l'ictère était le plus souvent d'apparition précoce, car 58,8 % des nouveau-nés avaient un ictère au cours des trois premiers jours de la vie, parmi lesquels 8,8 % dès le premier jour. Ceci rejoint les résultats obtenus par Saoudi et al qui avait rapporté 34% d'ictère précoce [51]. L'apparition d'ictère dans les 24 premières heures de vie est toujours pathologique, ce qui implique de réaliser un examen clinique minutieux, complété par un dosage de la BST en cas d'ictère clinique [6].

Chez la majorité de nos patients, l'ictère était franc (coloration jaune), se manifestant sur la peau ou sur les conjonctives, vu à la lumière blanche ou celle du jour, avec des selles normocolorées et des urines normocolorées ou foncées. Les mêmes critères sont adoptés dans la littérature [6,10].

Le service ne dispose pas de bilirubinomètre transcutané. Cet appareil d'utilisation simple est pourtant d'un apport appréciable dans la prise en charge de l'ictère néonatal aussi bien pour le diagnostic initial, le suivi de l'évolution et la surveillance pluriquotidienne [4, 11, 14,22, 63]. Cependant même en présence

d'un bilirubinomètre transcutané, il est nécessaire de compléter par un dosage sanguin lorsque le résultat est élevé.

Dans notre contexte, nous avons donc recours directement au dosage de la BST. En dehors de l'ictère clinique, il faut rechercher d'autres signes associés qui orientent vers l'étiologie ou qui témoignent de l'existence d'une complication. Mais généralement, dans la plupart des cas, il existe peu ou pas de signes associés [33]. Globalement dans les ictères néonataux, le tableau clinique est pauvre, dominé par les signes d'hémolyse (pâleur, SMG...) et les signes digestifs.

Dans notre étude les signes associés étaient essentiellement des signes neurologiques dans 73 cas (47%), une fièvre dans 48 cas (47,1%) et une détresse respiratoire retrouvée dans 40cas (39,2%), ce qui montre que les nouveau-nés arrivent souvent à un stade tardif.

IV. Données paracliniques :

Le dosage sérique de la bilirubine totale et conjuguée reste l'examen clé pour le diagnostic de l'ictère néonatal avant d'initier tout traitement.

Dans notre série, le dosage était effectué chez tous les patients et les valeurs de la bilirubinémie totale étaient en moyenne de 191,80 mg/L. Ce taux moyen était de 232 mg/l avec un minimum de 180mg/l et un maximum de 396mg/l au CHU Hassan II de Fès sur une étude menée en 2012 [8]. D'autres travaux ont montré des résultats comparables [30,50].

Dans notre contexte, des examens biologiques clés tels que le test de Coombs ou la recherche de RAI ne sont pas disponibles, ce qui rend difficile la confirmation d'une incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Une anémie était retrouvée chez 34,3% des nouveau-nés, ce qui orientait l'étiologie de l'ictère vers une hémolyse.

De même, l'hémogramme retrouvait des cas de thrombopénie (16,7%), de leucopénie (2%) et d'hyperleucocytose (22,5%) faisant évoquer une hémolyse d'origine infectieuse comme cause de l'ictère. Ceci était conforté par la positivité de la CRP dans 39,2% des cas.

V. Etiologies :

Dans notre étude, parmi les causes de l'ictère néonatal, l'infection néonatale arrive en premier, elle est retrouvée dans 43 cas soit 42,1 % des cas. Il s'agissait dans tous les cas d'infection fœto-maternelle bactérienne, ce qui concorde bien avec la positivité de l'anamnèse infectieuse dans près de la moitié des cas. La réalisation d'un bilan infectieux doit donc être envisagée devant tout ictère sévère du nouveau-né [40]. Dans la série du CHU Mohammed V de Marrakech, l'infection avait aussi représenté la première cause de l'ictère avec un pourcentage de 81 % [95], contrairement à une série canadienne où l'infection néonatale ne représentait que 1,3% [89].

Devant un ictère à bilirubine libre sévère, la comparaison des groupes sanguins maternel et néonatal est nécessaire pour rechercher un risque d'allo-immunisation dans les systèmes rhésus, ABO ou dans les sous-groupes [55, 56]. Dans notre série, Le groupe O était le plus fréquent chez les nouveau-nés (35,4%) et chez les mères (51,8%).

L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle était la deuxième cause retrouvée ou suspectée. En effet dans notre contexte, la preuve formelle était rarement apportée. C'est en comparant les groupes sanguins maternels et néonataux, en présence d'un ictère et d'une anémie, que le diagnostic était évoqué. En effet, le test de Coombs direct n'avait pu être réalisé que dans deux cas suspects pour lesquels il était revenu positif.

L'incompatibilité ABO était retenue dans 35,3% des cas et l'incompatibilité rhésus dans 7,8 %. Dans ce dernier cas, il s'agissait de mamans multipares qui n'avaient pas reçu de sérum anti-D après les accouchements précédents.

L'utilisation systématique de ce sérum anti-D chez la mère rhésus négatif dans les pays développés a fait presque disparaître les cas d'incompatibilité rhésus.

Ces ictères par incompatibilité comportent le plus grand risque d'atteinte neurologique [5,39].

VI. Traitement et évolution :

Les deux piliers du traitement de l'ictère néonatal sont la photothérapie et l'exsanguino-transfusion [42,79].

La photothérapie classique a constitué le traitement de première intention chez presque la totalité des malades inclus dans notre étude (93,2%), continue dans plus de un tiers des cas.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une photothérapie intensive, vu l'absence d'un tunnel de photothérapie durant la période d'étude.

Si la photothérapie ne permet pas de contrôler les concentrations croissantes de bilirubine, l'exsanguino-transfusion est indiquée pour abaisser les concentrations de BST. Elle a été réalisée chez 6 nouveau-nés dans notre étude (6,8%) ce qui montre le grand intérêt de la photothérapie. Ces exsanguino-transfusions auraient certainement pu être évitées s'il y'avait un tunnel de photothérapie.

L'antibiothérapie a été utilisée dans 56,8% vu la fréquence des infections néonatales.

Les autres alternatives thérapeutiques (perfusion d'albumine, immunoglobulines en IV) [57,71] ne sont pas disponibles dans notre contexte malgré leur efficacité prouvée dans la littérature dans la prévention de la neurotoxicité de la bilirubine libre.

En ce qui concerne l'évolution, nous avons déploré 15 décès (14,7 %) et 14 cas d'encéphalopathie bilirubinique (12,8%) dont sept font partie des enfants décédés. Les autres décès étaient liés essentiellement aux complications du sepsis.

Ce taux de décès était plus élevé à celui qui était enregistré au Centre National Hospitalier et Universitaire de COTONOU sur une période de dix ans (Juin 1978 à Décembre 1987) portant sur 125 admissions où six décès (4,8%) ont été déploré [30].

Ainsi sur 89 cas d'ictère néonatal colligés au service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU HASSAN II à Fès, sur une période s'étalant de janvier 2007 à septembre 2010 un décès a été enregistré sur l'ensemble des cas, la cause du décès était un ictère nucléaire.

Le pronostic de l'ictère dans cette série par incompatibilité ABO était favorable, l'hémolyse est généralement moyenne et rarement aussi sévère pour entraîner une encéphalopathie ou un décès.

Garipardic et al [38] ont enregistré, entre 2003 et 2008, 13 nouveau-nés présentant des signes neurologiques en faveur d'ictère nucléaire parmi 79 nouveau-nés inclus, seulement chez 5 nouveau-nés l'ictère nucléaire a été confirmé.

On constate donc que malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des ictères néonataux, que l'on observe encore des cas d'ictère nucléaire, sources d'encéphalopathie sévère et de séquelles neurosensorielles. Ceci est lié en partie au retard diagnostique, car la quasi-totalité des nouveau-nés avaient déjà des signes neurologiques à l'admission. De plus, les nouveau-nés sortent souvent de la maternité en général dans les 6 heures suivant la naissance et ne retournent en consultation postnatale qu'après le 7^{ème} jour, période pendant laquelle l'ictère a le temps de s'aggraver.

Les manifestations de l'ictère nucléaire dans notre série étaient essentiellement neurologiques (à type trouble de tonus, convulsions, trouble de conscience, mouvements anormaux et apnée) comparable à celles rapportées à la littérature [25, 31,68].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

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

Cette hyper-bilirubinémie lorsqu'elle est associée à des cofacteurs de morbidité, peut présenter une toxicité neurologique dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire.

Nous avons entrepris cette étude rétrospective, descriptive et analytique, colligeant tous les dossiers de nouveau-nés atteints d'ictère néonatal à bilirubine libre, réalisée au service de néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (C.H.N.E.A.R) sur une période de 3 ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016, dans le but d'évaluer les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques de l'ictère néonatal à bilirubine libre. Au total 102 cas ont été colligés dont l'analyse nous a permis de tirer les conclusions suivantes:

➤ **Sur le plan épidémiologique :**

- L'incidence hospitalière était de 5,07% des admissions en néonatalogie avec un pic de fréquence noté au mois de Juillet (13,7% des cas).
- Il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,3.
- La majorité (55,9 %) des parturientes avait bénéficié d'un suivi correct avec 4 CPN ou plus.
- Les nouveau-nés à terme représentaient 93,6 % des patients.
- Dans la population, 20,6% étaient des faibles poids de naissances.
- L'âge médian au diagnostic était de 96 heures avec des extrêmes allant de 1 heure à 648 heures et une moyenne de 132 heures.

➤ **Sur le plan clinique :**

- L'ictère était précoce avant 48h chez 42,1% des nouveau-nés.
- les principales manifestations étaient :
 - La fièvre (47,1%).
 - les manifestations respiratoires : détresse respiratoire (39,2%).

- les manifestations neurologiques :

Abolition ou diminution des réflexes archaïques (33, 3%), hypotonie (24,5%), convulsions (8,8%), hypertonie (4,9%).

La totalité de nos patients avaient bénéficié d'un dosage de la bilirubinémie qui nous a permis de confirmer le diagnostic de l'ictère néonatal à bilirubine libre.

➤ **Sur le plan étiologique :**

Les principales étiologies étaient :

- L'infection néonatale (42,1%).
- L'incompatibilité ABO probable (35,3%).
- L'incompatibilité rhésus (7,8 %)

➤ **Sur le plan thérapeutique :**

- Tous les enfants avaient bénéficié d'une photothérapie (93,2%).
- L'EST a été réalisé chez 6 nouveau-nés (6,8 %) complétée par la photothérapie intensive.
- L'antibiothérapie a été utilisée chez 56,8% des nouveau-nés.
- Les autres alternatives thérapeutiques (perfusion d'albumine, immunoglobulines en IV) ne sont pas disponibles dans notre contexte.

➤ **Sur le plan évolutif :**

- le taux de mortalité était de 14,7%
- la cause de décès la plus fréquente était l'encéphalopathie bilirubinique (63,6%). Les autres décès étaient liés essentiellement aux complications du sepsis.

Ces différents résultats nous inspirent les recommandations suivantes :

- Insister sur la prévention reposant sur une meilleure surveillance des grossesses, l'accouchement dans des structures médicalisées, et une bonne prise en charge à la naissance.
- Insister sur le respect des visites postnatales, notamment celle entre la naissance et le troisième jour de vie pour détecter les ictères du nouveau-né.

- Former le personnel de santé surtout au niveau des maternités périphériques sur la reconnaissance et la prise en charge de l'ictère néonatal.
- Sensibiliser les personnels sur l'importance de l'administration du sérum anti D en vue de prévenir l'allo-immunisation rhésus.
- Sensibiliser les parents sur la reconnaissance de l'ictère chez le nouveau-né qui doit leur être enseignée comme signe de danger, surtout pour le prématuré.
- 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.
- Améliorer les plateaux techniques des unités de néonatalogie en les dotant d'appareils de photothérapie conventionnelle mais surtout d'appareils de photothérapie intensive.
- Rendre disponibles les bilirubinomètres transcutanés.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Abourazzaka S, Bouharroub A, Hidaa M.** L'ictère au cours de l'infection urinaire chez le nouveau-né : simple coïncidence ou véritable conséquence? Arch Pédiatr, 2013 ; 20(9): 974-978.
2. **AFSSAPS.** Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Disponible sur:
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d8b9ffd3b83d066e452dfaf1274dd307.pdf. Consulté Novembre 2014
3. **Ambalavanan MD N.** Division of Neonatology. University of Alabama at Birmingham. May 2003.
4. **American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia.** Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2001; 108: 763 –765.
5. **American Academy of Pediatrics.** Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 1994 ; 94: 558-565.
6. **Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L et al.** Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie Révision des recommandations de la Société Suisse de Néonatalogie. J Paediatrica 2006 ;17 : 30-33.
7. **Aurélien S.** Pertinence du bilan sanguin (Groupe Sanguin, Test De Coombs) réalisé en prédiction de l'hyperbilirubinémie sévère. Thèse: Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2007.

8. **Badja S.** Devenir de l'ictère néonatal intense. Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès N : 060/15
9. **Barkat A, Mdaghri Alaoui A, Belahssen A et al.** Ictère néonatal à bilirubine indirecte (Centre National de Référence en Néonatalogie CHU de Rabat – Salé) Médecine du Maghreb. 2003 Disponible sur:
<http://www.santemaghreb.com/maroc/mop8.htm> (consulté le 10 septembre 2014).
10. **Barrington KJ, Sankaran K.** Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). Paediatr Child Health 2007; 12(5): 13B-24B.
11. **Beeby P.** Haemolytic jaundice. Royal Prince Alfred Hospital Web site. RPA Newborn Care Guidelines. [Accessed October 29, 2015].disponible sur:
<http://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal%5Ccontent/pdf/guidelines/jaundice.pdf>
12. **Bensa JC, Schweitzer B.** Antigènes et anticorps concernés dans les incompatibilités fœto-maternelles [en ligne]. Disponible sur :
« www.sante.ujf-grenoble.fr » (consulté le 20 octobre 2008)
13. **Bertini G, MD, Dani C, MD, Tronchin M et al.** Is Breast feeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice? Pediatrics 2001; 107(3): e41.

- 14. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, et al.** Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge. newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000 ; 106(2): e17.
- 15. 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.
- 16. Bosma PJ, et al.** Sequence of exons and the flanking regions of human bilirubin-UDP glucuronosyl transferase gene complex and identification of a genetic mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type 1. *Hepatology* 1992; 15: 941-947.
- 17. Bosma PJ, et al.** The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 333: 1171-1175.
- 18. Branger B.** Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35 SA. Réseau sécurité naissance-pays de Loire ; 2006.
- 19. Buchan PC.** Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction out labour with oxytocin. *Br Med J* 1979.
- 20. Caldera R. and Sender A.** Photothérapie et mort subite du nourrisson. *Arch Pédiatr*, 1999 ; 6(1): 113-113.

- 21. Carranza D, Van Vliet G, Polak M.** Hyperthyroïdie et hypothyroïdie du nouveau-né et de l'enfant. Service d'Endocrinologie Pédiatrique, INSERM EMI 363, Hôpital Necker-Enfants Malades, EMC octobre 2006.
- 22. 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.
- 23. Chaviniéj, Brossard Y.** Les incompatibilités sanguines 25 ans après : 10^{ème} journées des techniques avancées en gynécologie-obstétrique, périnatalogie, PMA. Fort-de-France 1995: 669-692.
- 24. Ciotti M, Obaray R, Martin MG, et al.** Genetic defects at the UGT1 locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1997 ; 68: 173-178.
- 25. Clark M, Mitchell A, Walker R.** L'ictère nucléaire et le nouveau-né. Le bulletin périnatal, 2002 ; (19)1 : 141-147.
- 26. Colasson F, Darracq-Paris JC, Dore B, et al.** Les risques fœtaux et maternels dans l'infection urinaire gravidique. Gyn Obstet 1981 ; 76(4): 269-278.

- 27. Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né.** Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). *Paediatrics & Child Health* 2007 ; 12(5): 13B-24B.
- 28. Cortey A, Raignoux J, Renesmec L, et al.** Éléments de physiologie appliqués à la prise en charge de l'ictère à bilirubine libre en maternité. Unité clinique CNRHP, centre national de référence en hémobiochimie périnatale, pôle périnatalité GHU Est-parisien, hôpital Trousseau, AP-HP, 126, rue Arnold-Netter, 75012 Paris 10 août 2012
- 29. Dahmane A, Chaouachi S, Rabaii B, et al.** Sphérocytose héréditaire néonatale sévère : à propos d'une observation. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2016).
Disponible sur science direct, reçu le 19 mars 2016 ; accepté le 8 avril 2016.
- 30. Dan V, Alihonou E, Hazoume FA et al.** Prise en charge du nouveau-né malade en milieu tropical : expérience de l'unité de néonatalogies de Cotonou. *Méd Afr Noire* 1991 ; 38 (12) : 842-849.
- 31. Defawe G.** Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né. Disponible sur : www.med.univ.rennes1.fr/etud/pediatrie/ictere.html. Consulté le 1er Décembre 2014
- 32. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK.** Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344: 581-90.
- 33. Di Maio M. and Langevin L.** Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. *Archs Pédiatr* 1998 ; 5(10): 1156-1161.

- 34. Elbaqqali L.** Les ictères néonataux à bilirubine non conjuguée expérience du service de pédiatrie au Hassan II Fès : étude rétrospective du Janvier 2002 à Décembre 2003. Thèse Doctorat Médecine Rabat 2005 ; 79: 21 p 233.
- 35. Flaherman VJ, Ferrara A, Newman TB.** Predicting significant hyperbilirubinaemia using birth weight: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008 Jul; 93(4):F307-9.
- 36. Fox IJ, et al.** Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. N Engl J Med 1998 ; 338: 1422-1426.
- 37. Gabilan JC.** Traitement pharmacologique de l'ictère du nouveau-né, Un nouvel essor. Arch Pediatr 1998 ; 5: 1274-8.
- 38. Garipardic M, Davutoglu M, Güler E, et al.** The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. Turk J Pediatr 2010 ; 52: 163-166.
- 39. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH.** Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1998 ; 101: 25-31.
- 40. Gartner LM.** Neonatal jaundice. Pediatr Rev 1994 ; 15: 422-432.
- 41. Glenn R, Gourley.** Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. Semin Neonatol 2002 ; 7: 135–141.
- 42. Gold F, Aujard Y, Dehan M, et al.** Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. 2e ed. Paris, 2006; 597p. (Collection de périnatalité).

43. **Goraya J, Basu S, Sodhi P et al.** Unusually Severe ABO Haemolytic Disease of Newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68(3): 285-286.
44. **Hansen TW.** Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35: 309-16.
45. **Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, et al.** Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001 ; 107: 1075-80.
46. **Hulzebos CV, Dijk PH, Deirdre E et al, with the BARTrial Study Group":** The Bilirubin Albumin Ratio in the Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants to Improve Neurodevelopmental Outcome. A Randomized Controlled Trial –BARTrial. *Plos one* 2014; 9: 994-966.
47. **Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, et al.** Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature ; *Arch dis child* 2008;Ed 93:384-388.
48. **Jeffrey Maisels M, MB, BCh, and Antony F. McDonagh, Ph.D.** Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008 ; 358: 920-968.
49. **Kaplan M, MB, ChB, Hammerman C, MD, Hendrik J, et al.** Hemolysis and Hyperbilirubinemia in Direct ABO Blood Group Heterospecific Neonates. *Journal of Pediatr.* 2010 Nov; 157(5): 772–777.

- 50. Kedy Koum D, Exhenry C, Penda C-I, et al.** Morbidité et mortalité néonatale dans un hôpital De district urbain a ressources limitées à Douala, Cameroun. Disponible en ligne sur ScienceDirect ; www.sciencedirect.com. Consulté le 30 décembre 2013
- 51. Kevin Ives N.** Management of neonatal jaundice. Paediatrics And Child Health (2011) 21: 6.
- 52. Kramer LI.** Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969 ; 118: 454-8.
- 53. Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P, et al.** Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96: 10349-10354.
- 54. Labrune P, et al.** Genetic heterogeneity of Crigler-Najjar syndrome type I : a study of 14 cases. Hum Genet 1994 ; 94: 693-697.
- 55. Labrune P, Trioche P.** La maladie de Gilbert. MT Pédiatrie 2000 ; 3: 63-64.
- 56. Labrune P.** Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. Encycl med chir , pédiatrie 2000 ; 4-002-R-30: 4P.
- 57. Labrune P.** Exploration d'un ictère néonatal. Médecine thérapeutique/pédiatrie, 2001 ; 4(2): 127-32.

- 58. Labrune P.** Severe neonatal jaundice: Definition and management. Arch Pediatr 1998, 5(10): 1162-1167.
- 59. Lillian R, Blackmon, Avroy, et al.** 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-.
- 60. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al.** Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985 ; 75(4): 770-774.
- 61. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, et al.** Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. Pediatrics 1988 ; 81(4): 505-511.
- 62. Maisels MJ, MB, BCh, Enrique M, Ostrea Jr, et al.** Evaluation of a New Transcutaneous Bilirubinometer. Pediatrics 2004 ; 113(6): 1628-1635.
- 63. 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.
- 64. Maisels MJ.** Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus – not gone but sometimes forgotten. Early Hum Dev 2009 ; 85: 727-32.
- 65. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.** Pediatrics 2004 ; 114(1): 297-316.

- 66. Manning D.** American academy of pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005 ; 90: F450-1.
- 67. Mazuriera E, Badra M, Plana O, et al.** Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutané. Arch Ped .Mai 2011 ;18,15-16.
- 68. Messer J, Escande B, Astruc D, et al.** L'anémie néonatale de l'incompatibilité Rhésus : y'a-t-il une place pour l'érythropoïétine ? Arch pédiatr, 2000 ; 7(12): 1264-1267.
- 69. Moll M, Goelz R, Naegele T, et al.** Are recommended phototherapy thresholds safe enough for extremely low birth weight (ELBW) infants? A report on 2 ELBW infants with kernicterus despite only moderate hyperbilirubinemia. Neonatology 2011 ; 99(2): 90–94.
- 70. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, et al.** Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. Lancet 1996 ; 347: 578-581.
- 71. Monpoux F, Dageville C, Maillotte A-M, et al.** Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. Archives de Pédiatrie 2009 ; 16: 1289-1294.
- 72. Mutombo AK, Mukuku O, Kasongo Kabulo B, et al.** Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo. Pan Afr Med J. 2014 ; 19: 302.

- 73. Namita R-C, Yang L and Jayanta R-C.** Bilirubin Metabolism. Functions Of The Liver ; 2: 165-172.
- 74. Narang A, Gathwala G, Kumar P.** Neonatal jaundice: An analysis of 551 cases. Indian pediatrics 1997 ; 34(5): 429-432.
- 75. Odièvre M.** Ictère au lait de mère. In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1998: 85-94.
- 76. Parnet-Mathieu F.** Anémie par incompatibilité érythrocytaire fœto-maternelle. Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (2004) : 338–341.
- 77. Poissonnier MH, Brossard Y, Soulié JC, et al.** Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. Encycl. Méd Chir, (Elsevier, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-20, Pédiatrie, 4-002-R-25,1998, 12p.
- 78. Rabesandratana N, Rasamimanana NG, Tetto Tatnke H, et al.** Aspect épidémio-clinique des urgences médicales en néonatalogie à Mahajanga Madagascar. Revue d’Anesthésie-Réanimation et de Médecine d’Urgence 2011 ; 3(1): 27-31.
- 79. Recommandations pour l’ictère du nouveau-né de plus de 35SA.** Version validée par le groupe de travail et les pédiatres des Pays de la Loire au 23mars 2006. Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire – Mars 2006. Disponible sur internet :
<http://www.reseau-naissance.fr/medias/2016/12/20060323-rsn-proto-ictere-courbes.pdf>

- 80. Roberts IAG.** The changing face of haemolytic disease of the newborn. Early Human Development (2008) 84: 515–523.
- 81. Robertson A, Kazmierczak S, Vos P.** Improved transcutaneous bilirubinometry: comparaison of SpectR(X) BiliCheck and Minolta Jaundice Meter JM-102 for estimating total serum bilirubin in a normal newborn population. J Perinatol 2002 ; 22(1): 12-4.
- 82. Rodgers PA, Stevenson DK.** Developmental biology of heme oxygenase. Clin Perinatol 1990; 17(2): 275-291.
- 83. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al.** Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. Pediatrics 2001; 107: 1264-71.
- 84. Sabine Alcaydé,** Ictère du nouveau-né, FMC ; 2008.
- 85. Sato H, Adachi Y, Koiwai O.** The genetic basis of Gilbert's syndrome. Lancet 1996 ; 347: 557-558.
- 86. Sender A, De Lachaux V.** Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. Encycl Méd Chir Pédiatrie 1992 ; 4-002 R30.
- 87. Sender A. and De Lachaux V.** Point de vue actuel sur la photothérapie. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 1990 ; 3(8): 457-466.
- 88. Sender A.** Mesure transcutanée de la bilirubine en 2002. J Pediatr Puériculture 2002; 15: 280-9.

- 89. Sgro M, Campbell D, Shah V.** Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006. 175(6).
- 90. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK.** Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 2006; 11:214e-224e.
- 91. Soulié JC, Larsen M, Andreu G, et al.** Étude rétrospective de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né au moyen de sang reconstitué. Bilan de 60 échanges. Transfusion Clinique et Biologique, 1999 ; 6(3): 166-173.
- 92. Soulié JC.** Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité. Médecine & Enfance 2003 ; 23(5): 275-80.
- 93. Steven M. Shapiro MD.** Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.011.
- 94. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et al.** Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. Pediatrics 2001 ; 108(1): 31-39.
- 95. Tairan H.** Les ictères néonataux : expérience du CHU MOHAMMED VI MARRAKECH Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine N : 89 /09.
- 96. Tatopoulos A, Hubert C, Vieux R, et al.** Quel bilan sanguin réaliser avant une sortie précoce de maternité pour prédire un ictère sévère ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 39, n° 3pages 218-223 (mai 2010)

97. **Tourneux P, Renesmeb L, Raignoux J, et al.** Prise en charge de l'ictère en sortie de maternité chez le nouveau-né ≥ 35 SA. Médecine néonatale et réanimation pédiatrique, Arch de Afpa 22Mai 2014.
98. **Trioche P, et al.** Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. Arch Dis Child 1999 ; 81: 301-303.
99. **Trivin.** Physiologie de la bilirubine. In: EMC. vol. Hépatologie: Elsevier Masson; 1998.
100. **Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, et al** Association of française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Sex-specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88: 2009–13.
101. **Vinod K. Bhutani, Wong RJ.** Bilirubin Neurotoxicity in Preterm Infants: Risk and Prevention. Journal of Clinical Neonatology 2013; 2: 61-69.
102. **Virginia A, Moyer MD, MPH, chul Ahn et al.** Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. Arch de pédiatr and adolescent. Med 2000 ; 154(4): 391-394.
103. **Vreman HJ, Wong RJ and Stevenson DK.** Phototherapy: Current methods and future directions. Seminars in Perinatology, 2004 ; 28(5): 326-333.
104. **Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, et al.** Contribution of two missense mutations (G71 R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. Biochem Biophys Acta 1998 ; 1406: 267-273.

ANNEXES

Fiche d'exploitation

I. Identité

Nom :

Prénom :

Date d'admission :

Age :

Age à l'admission (en heures) :

Sexe :

Adresse :

II. Antécédents

1. Anténataux

➤ Familiaux :

- ictère néonatal dans la fratrie :
- consanguinité :
- décès précoce dans la fratrie :
- incompatibilité foeto maternelle

➤ Mère :

- Age :
- Gestité :
- Parité :
- Pathologies obstétricales :

Diabète ☐

HTA ☐

Infection génitale ☐

Autres :

➤ Grossesse

- Nombre de CPN :
- Groupe sanguin et Rhésus :
- RAI (recherche d'agglutinine irrégulière) : positive ☐ négative ☐
- Echographies :
- Facteurs de risques infectieux :
- Oui ☐ non ☐

2. Périnataux :

- Durée de travail :
- Liquide amniotique :
- Terme :
 - Prématurité :
 - A terme :
 - Post terme :

- Mode d'accouchement

VB : Instrumentale ☐

non instrumentale ☐

Césarienne :

Indication :

.....

- Sérum anti D : reçu non
reçu.....
- Apgar à 1'- 5'- 10' :
-
- Réanimation à la naissance :
- Poids : RCIU Trophicité.....
- Taille : PC :
- Alimentation :
Sein ☐ Artificiel ☐ Mixte ☐

III. Données cliniques :

Concernant l'ictère :

- Date d'apparition :
.....
- Age d'apparition (en heures de vie) :
- Mode d'installation :
Aigue ☐ Progressive ☐ Prolongée ☐
- Localisation :
Généralisée ☐
Extrémités céphaliques ☐
Membres ☐
- Aspect des selles : normales.....décolorées.....
- Aspect des urines : claires.....foncées.....

Signes associés :

- Fièvre :
- Anémie clinique :
- Splénomégalie :
- Hépatomégalie :
- Détresse neurologique :
Troubles de conscience.....
Convulsions.....
Troubles du tonus.....
Abolition ou diminution des réflexes archaïques.....
- Détresse respiratoire.....

IV. Examens paracliniques

1 .NFS

NFS	GB (éléments /mm3)	HB (g/dl)	PLQ (éléments/mm3)
Age de l'enfant (jours)			

2 .Groupe sanguin

ABO/rhésus

3 .Dosage de la bilirubine

	Bili Totale (mg /l)	Bili non conjuguée (mg/l)	Bili conjuguée (mg/l)	Indications
Age de l'enfant (jours)				

4 .Test de coombs direct

Positif ☐

Négatif ☐

5. Test de coombs indirect :

Positif ☐

Négatif ☐

6. Bilans infectieux

➤ CRP (mg/l) :

.....

- ECBU :
.....
- Hémoculture:
.....
- Germe :.....
- Sérologies
TORSCH :.....
- 7. Autres bilans :
 - Bilans thyroïdiens:
.....
 - Bilans hépatiques:
.....
 - Dosage de la G6PD :
.....
 - Dosage de la pyruvate kinase :
.....
 - Imagerie :
ETF :.....

V. Diagnostic :

- Ictère physiologique :
.....
- Incompatibilité : rhésus..... ABO
autres.....
- Infections bactériennes :
.....
- Embryofoetopathies :.....
- Hémolyse (G6PD ; thalassémie....) :
.....
- Défaut de la glucuro conjugaison :
.....
- Autres :
.....
...

VI .Prise en charge thérapeutique

- Photothérapie
 - Durée:
 - Nombre de séance:
.....
 - Nombre de jours:
.....
- Exsanguino transfusion :

Nombre de séances
 Nombre de masses sanguines
- Transfusion sanguine isolée
 - Groupe sanguin mère :
.....
 - Groupe sanguin nouveau né:
.....

- | |
|--|
| |
| |
| |
| |

VII. Evolution

- Ictère nucléaire.....trouble du tonus hypotonie hypertonie
 Convulsions trouble de la conscience
- Mouvements anormaux : chorée athétose
- Apnée détresse respiratoire
- Anémie sévère.....
- Autres.....

Résumé

Introduction :

L'ictère en période néonatale est une pathologie extrêmement fréquente pouvant intéresser plus d'un nouveau-né sur deux. Cette affection est habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère intense, le nouveau-né peut être exposé à des complications neurologiques redoutables sources d'encéphalopathie sévère et de séquelles neurosensorielles, du fait de la neurotoxicité de la bilirubine libre.

Objectifs de l'étude :

Déterminer la fréquence de l'ictère à bilirubine libre dans le service de néonatalogie, décrire le profil de sévérité clinico-biologique, identifier les facteurs de risque et les orientations étiologiques, évaluer la prise en charge des nouveau-nés et déterminer le pronostic de ces ictères à BL.

Patients et méthodes:

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique, colligeant tous les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal à bilirubine libre, réalisée au service de néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer (C.H.N.E.A.R) sur une période de 3 ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016.

Résultats:

Au total, 102 cas ont été colligés. L'incidence hospitalière était de 5,07%. La médiane d'âge à l'admission dans le service était de 96heures (1-648h). Une nette prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1,3. L'ictère était précoce avant 48h chez 43 nouveau-nés (42,1%), progressif chez près de la moitié des nouveau-nés (44,1%), généralisé dans 62,7% des cas. L'ictère était associé à une fièvre chez près la moitié des nouveau-nés, les autres signes associés étaient essentiellement respiratoires dans 39,2% des cas et neurologiques dans 71,5% des cas. L'hyperbilirubinémie moyenne était de 191,80mg/l associée à une anémie dans 34,3% des cas. la CRP était revenue positive chez 40 enfants (39,2%). Le test de Coombs direct était réalisé dans 2 cas s'est révélé positif. Les étiologies ont été dominées par l'infection néonatale dans 42,1%, l'incompatibilité dans le système ABO probable dans 35,3% et l'incompatibilité Rhésus dans 7,8%. Les moyens thérapeutiques disponibles dans notre contexte étaient la photothérapie classique et l'exsanguino-transfusion qui était nécessaire chez 6 nouveau-nés (6,8%), ce qui montre le grand intérêt d'un tunnel de photothérapie.

L'évolution favorable clinique et biologique a été la règle chez la majorité des cas. Nous avons déploré 15 décès (14,7 %) et 14 cas d'encéphalopathie bilirubinique (12,8%) dont sept font partie des décès. Les autres décès étaient liés essentiellement aux complications du sepsis.

Conclusion:

L'ictère néonatal à bilirubinémie libre reste une situation fréquente chez le nouveau-né. L'origine infectieuse et l'incompatibilité fœto-maternelle reste les causes les plus fréquentes dans notre contexte. L'évolution vers les sorties de plus en plus précoce de la maternité entraîne une résurgence du risque neurologique d'où la nécessité d'une prise en charge dans des structures de néonatalogie spécialisées et une prévention grâce au renforcement du programme de consultation prénatale et post-natale.

Mots-clés: ictère à bilirubine libre, nouveau-né, photothérapie, exsanguino-transfusion, ictère nucléaire