

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 48

LES ANOMALIES HEMATOLOGIQUES
CHEZ LE NOUVEAU-NE A TERME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Issam EL-YAHYAOUY
Né le 04 Avril 1991 à Azilal

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Nouveau-né à terme – Hémogramme – Anomalies hématologiques –
Pathologies néonatales.

JURY

Mme. A. BARKAT

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٣١

صَلَّى
الْعِظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – *Clinique Royale*
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUCHEANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAB Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootechnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



Je dédie cette thèse à ...

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

NEJMA OUAGHAD

J'ai le grand honneur de dédier ce travail à ma très chère mère qui m'a encouragé durant toutes mes études, et qui sans elle, ma réussite n'aura pas eu lieu.

Je te remercie maman pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

LAHCEN EL-YAHYAOUY

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel que je te porte pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être. Tu as été un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. J'aurai tant aimé que tu sois présent aujourd'hui, tu demeures toujours vivant pour nous, Qu'Allah t'accorde sa miséricorde et t'accueille dans son paradis.

A MES TRÈS CHÈRES SŒURS MINA ET LAILA

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu, le tout puissant, qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

À MES CHÈRS COUSINS ALHANSALI, YASSINE et ALHUSSEIN

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu, le tout puissant, vous procurer bonheur et prospérité.

À LA MÉMOIRE DE MA GRANDE MÈRE HADA

Puissent ton âme repose en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvrez de Sa Sainte miséricorde.

À MA GRANDE FAMILLE

Merci pour vos encouragements. Je vous dédie ce modeste travail et je prie Dieu qu'il vous garde.

À MES AMI(E)S DE TOUJOURS

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI OMIS
DE CITER*

Remerciements



À notre Maître et Présidente de thèse

Madame le professeur Pr. A. BARKAT

Professeur de pédiatrie

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Veillez accepter, chère maître, dans ce travail mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur S. BENKIRAN

Professeur d'Hématologie Biologique

Je suis très honoré par le fait que vous avez bien voulu me confier ce travail. Vos qualités humaines et votre expertise ainsi que votre modestie m'ont profondément marqué et me serviront comme exemple. Vous m'avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.

Veillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Pr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent mon admiration. Permettez-moi de vous faire grande estime et ma haute considération.

À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Pr. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger notre travail. Votre compétence, votre sens profond de l'humanité sont connus de tous.

Veillez agréer, Cher Maître, l'expression de ma vive reconnaissance et de ma respectueuse gratitude.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Pr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.

A MADAME ILHAM BADIRI

Directeur Affaires Pharmaceutiques à ZENITHPHARMA

Je vous remercie énormément pour votre support et soutien au cours de la réalisation de ce travail, Votre compétence, votre gentillesse, et votre modestie font de vous une personne remarquable. Que ce travail soit la reconnaissance de mon grand respect.

Au docteur Z. Swani

Résidente au service d'hématologie

Vous avez largement contribué à la réalisation de ce travail. Votre modestie nous a profondément marqués. Que ce travail soit le témoignage de ma grande reconnaissance.

Au Docteur H. RHALEM

Résidente au service de néonatalogie

Mme. I.ELMAIL et Mme. H.JOUHARI

Vous avez répondu immédiatement présente quand j'avais besoin d'aide, ce travail n'aurait pas été complet sans vous. Que ce travail soit le témoignage de ma grande reconnaissance.

ET à toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.



Liste des illustrations

Liste des abréviations

AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AO	: Atrésie de l'œsophage
BAV	: Bloc auriculoventriculaire
BFU-MK	: Burst forming unit megacaryocyte
BGT	: Bilirubine uridine diphosphate glucuronosyl transférase
CD	: Cluster de différenciation
CFU-MK	: Colony forming unit megacaryocyte
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CLP	: Progéniteurs lymphoïde communs
CPL	: Cellule progénitrice lymphoïde
CPM	: Cellules progénitrices myéloïdes
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
DR	: Détresse respiratoire
DRNN	: Détresse respiratoire néonatale
EHI	: Encéphalopathie hypoxo-ischémique
EPO	: Erythropoïétine
FCH	: Facteurs de croissance hématopoïétiques
FCH-Rs	: FCH-récepteur
G-CSF	: Facteur stimulant les colonies de granulocytes
GM-CSF	: Facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophage
G6PD	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase

Hb	: Hémoglobine
HBC	: Hyperbilirubinémie conjuguée
HBNC	: Hyperbilirubinémie non conjuguée
HGF-R	: Facteurs de croissance hématopoïétiques
HFV	: Ventilation par haute fréquence
HPM	: Hépatomégalie
HS	: Sphérocytose héréditaire
IL	: Interleukine
IMF	: Infection materno-foetal
INN	: Ictère néonatal
LMPP	: Progéniteur lymphoïde multipotent intermédiaire
M-CSF	: Facteur stimulant les colonies de macrophage
MEP	: Progéniteur mégacaryocytaire et érythrocytaire
MFIU	: Mort foetal intra-utérine
MPP	: Progéniteurs multipotents
NO	: Oxyde nitrique : oxyde d'azote
OHF	: Oscillation à haute fréquence
PPO	: Peroxydase plaquettaire
PréB	: Pré-lymphocyte B
PréT	: Pré-lymphocyte T
ProB	: Pro-lymphocyte B
ProT	: Pro-lymphocyte T
RCIU	: Retard de croissance intra-utérine

SMD	: Syndrome myélodysplasique
SMP	: Syndrome myéloprolifératifs
SNN	: Souffrance néonatale
SPM	: Splénomégalie
SPO2	: Saturation en oxygène
VGT	: Volume globulaire total

Liste des figures

Figure 1: Répartition des nouveau-nés à terme selon le sexe	6
Figure 2: ATCDS maternels de grossesses précédentes.....	7
Figure 3: Les symptômes trouvés à l'examen clinique	9
Figure 4: Le groupage ABO-Rh des nouveau-nés à terme	12
Figure 5: Le groupage ABO-Rh des mères	12
Figure 6: Les traitements prescrits chez les nouveau-nés à terme	16
Figure 7: Evolution des nouveau-nés à terme.....	16
Figure 8: Les différents stades de l'hématopoïèse.....	21
Figure 9: L'hématopoïèse et les différentes cytokines impliquées	22
Figure 10: Localisation de l'hématopoïèse in utéro	24
Figure 11: Erythropoïèse prénatale	26
Figure 12: La mégacaryopoïèse	31
Figure 13: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte	44

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des nouveau-nés à terme selon l'âge gestationnel.....	6
Tableau II: Les antécédents médicaux et chirurgicaux des mères	7
Tableau III: Les données de l'accouchement.....	8
Tableau IV: Les données de l'hémogramme concernant l'hémoglobine	9
Tableau V: Les données de l'hémogramme concernant l'hématocrite.....	10
Tableau VI: Les données de l'hémogramme concernant le VGM	10
Tableau VII: Les données de l'hémogramme concernant le TCMH et la CCMH.....	10
Tableau VIII: Les données de l'hémogramme concernant les GB	11
Tableau IX: Les données de l'hémogramme concernant les plaquettes	11
Tableau X: les anomalies de l'hémogramme	13
Tableau XI: Les principales étiologies retenues.....	14
Tableau XII: Les anomalies hématologiques en fonction des maladies	15
Tableau XIII: Facteurs de croissance hématopoïétiques	28
Tableau XIV: Valeurs et indices érythrocytaires moyens par catégorie d'âge en pédiatrie ...	32
Tableau XV: Valeur moyenne des leucocytes de la formule leucocytaire et des plaquettes ..	33
Tableau XVI: Valeurs de références de l'hémogramme au niveau du Laboratoire d'hématologie IBN SINA, Rabat.....	34
Tableau XVIII: Antigènes de surface érythrocytaires potentiellement responsables d'hémolyse chez le fœtus.....	39
Tableau XIX : Les agents causals les plus fréquents de sepsis	69



Sommaire

Introduction	1
Patients et méthodes	3
1. Population de l'étude	4
2. Méthodes	4
2.1. Critères d'inclusion	4
2.2. Critères d'exclusion	4
2.3. Recueil des données	4
2.4. Outils statistiques	4
Résultats	5
1. Données épidémiologiques	6
1.1. Répartition selon le sexe	6
1.2. Répartition selon l'âge	6
1.2.1. Répartition selon l'âge gestationnel	6
2. Etudes des antécédents	7
2.1. La consanguinité	7
2.2. La mère	7
2.3. Grossesses précédentes	7
2.4. Grossesse actuelle	8
2.5. Accouchement	8
2.6. Le poids de naissance	8
3. Données cliniques	9
4. Données biologiques	9
4.1. Chez le nouveau-né	9
4.1.1. Les données de l'hémogramme	9
4.1.2. Les autres bilans biologiques	11
4.2. Chez La mère	12
5. Anomalies de l'hémogramme	13
6. Etiologie retenue	13
7. Corrélation maladie et anomalie hématologique	14

8. Traitement.....	16
9. Evolution.....	16
Discussion	17
I. La physiologie hematologique chez le nouveau-né à terme	18
1. L'hématopoïèse.....	18
2. Hématopoïèse in utéro.....	23
3. Lignée érythrocytaire.....	25
4. Lignée granulocytaire.....	29
5. Lignée mégacaryocytaire	30
6. Variations physiologiques des valeurs de l'hémogramme chez le nouveau-né.....	31
II. Définition des anomalies hématologiques chez le nouveau-né à terme	36
1. Anémies.....	36
1.1. Anémies par hémorragie	37
1.2. Anémies hémolytiques.....	38
1.3. Anémies centrales.....	47
1.4. Anémie iatrogène.....	48
2. Polyglobulie	50
3. Thrombopénies néonatales.....	52
4. Thrombocytose	53
5. Thrombopathie	55
6. Hyperleucocytose.....	57
7. Leucopénie	58
III. Etiologie.....	60
1. Ictère néonatal.....	60
1.1. Ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée	60
1.2. Ictères à bilirubine conjuguée ou mixte avec prédominance de bilirubine conjuguée	66
1.1. Infection maternofoetale	66
1.2. Infection postnatale	67
1.3. Infections nosocomiales.....	67

1.4. Sepsis.....	68
2. Détresse respiratoire	70
3. Souffrance néonatale	71
4. Retard de croissance intra-utérine.....	73
5. Atrésie de l'œsophage	74
6. Bloc auriculo-ventriculaire : BAV.....	75
IV. Traitement.....	77
1. Ictère néonatal.....	77
1.1. La photothérapie	77
1.2. Exsanguino-transfusion :.....	78
1.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (IgIV).....	79
1.4. Le traitement pharmacologique :.....	79
2. L'infection néonatale.....	80
3. Détresse respiratoire	81
3.1. Oxygénothérapie contrôlée	82
3.2. Thérapeutiques ventilatoires.....	82
3.2.1. Ventilation mécanique.....	82
3.2.2. Ventilation par haute fréquence (HFV).....	83
3.2.3. Monoxyde d'azote	83
3.3. Assistance respiratoire extracorporelle	83
4. Souffrance néonatale	83
5. Bloc auriculo-ventriculaire.....	85
V. Prévention	86
Conclusion	90
Résumés	
Annexe	
Références bibliographiques	



Introduction

La période néonatale est une période particulière, extrêmement sensible de l'existence humaine, cette sensibilité est due à l'immatunité des grandes fonctions biologiques et à la fragilité du corps humain vis-à-vis de l'environnement. Ce qui rend l'organisme à cette période bien exposé aux différentes atteintes pathologiques.

De nombreuses pathologies néonatales sont susceptibles de provoquer des anomalies de l'hémogramme notamment l'ictère, les infections néonatales, les détresses respiratoires et les souffrances cérébrales.

L'hémogramme reste l'investigation la plus accessible, la plus rapide et la plus économique pour diagnostiquer une pathologie néonatale. L'augmentation ou la diminution d'un ou de plusieurs paramètres hématologiques chez le nouveau-né à terme oriente vers telle ou telle maladie.

Nous avons circonscrit le cadre de notre étude aux atteintes les plus fréquentes dans notre milieu hospitalier à savoir : les ictères néonataux, les infections néonatales, les détresses respiratoires, les souffrances cérébrales et les cardiopathies notamment le bloc auriculo-ventriculaire. Nous avons étudié les perturbations de l'hémogramme les plus caractéristiques de ces différentes pathologies. Nous nous sommes intéressés à la prévalence de chaque anomalie hématologique dans ces différentes pathologies.

Nous avons aussi recherché l'existence des marqueurs hématologiques facilement disponible, permettant d'évaluer la gravité des affections du nouveau-né à terme et de suivre leur évolution ainsi que de lui prescrire un traitement efficace et d'installer les différentes approches pour prévenir ces maladies et leurs complications.

Cette étude a pour objectifs :

- De déterminer la fréquence des anomalies hématologiques chez les nouveau-nés à terme hospitalisés au service de néonatalogie du CHU IBN SINA, Rabat.
- D'étudier les étiologies de ces anomalies.
- De discuter les différentes modalités thérapeutiques.



Patients et méthodes

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 111 nouveau-nés à terme présentant au moins une anomalie hématologique, colligés dans le service de néonatalogie du CHU IBN SINA, Rabat durant une période de trois mois, allant du 1 Janvier 2017 jusqu'au 31 Mars 2017.

2. Méthodes

2.1. Critères d'inclusion

Ce travail a consisté en l'étude des dossiers des nouveau-nés à terme de 0 à 28 jours, hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHU IBN SINA, Rabat ayant au moins une anomalie hématologique.

2.2. Critères d'exclusion

Les Nouveau-nés à terme avec date de naissance dépassant 28 jours et Les nouveau-nés à terme qui ne présentent aucune anomalies hématologiques sont exclus de cette étude.

2.3. Recueil des données

La fiche d'exploitation a permis le recueil des différentes données pour comparer nos résultats avec ceux de la littérature (Annexe 1).

2.4. Outils statistiques

Les analyses statistiques ont été obtenues à l'aide du logiciel informatique Excel 2007. Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart type et en pourcentage.



Résultats

1. Données épidémiologiques

De janvier 2017 à mars 2017, le service de néonatalogie du CHU IBN SINA, RABAT a enregistré 111 nouveau-nés à terme présentant au moins une anomalie hématologique parmi 622 hospitalisations, soit une prévalence de 17,84 %.

1.1. Répartition selon le sexe

La répartition des nouveau-nés selon le sexe est présentée dans la figure suivante :

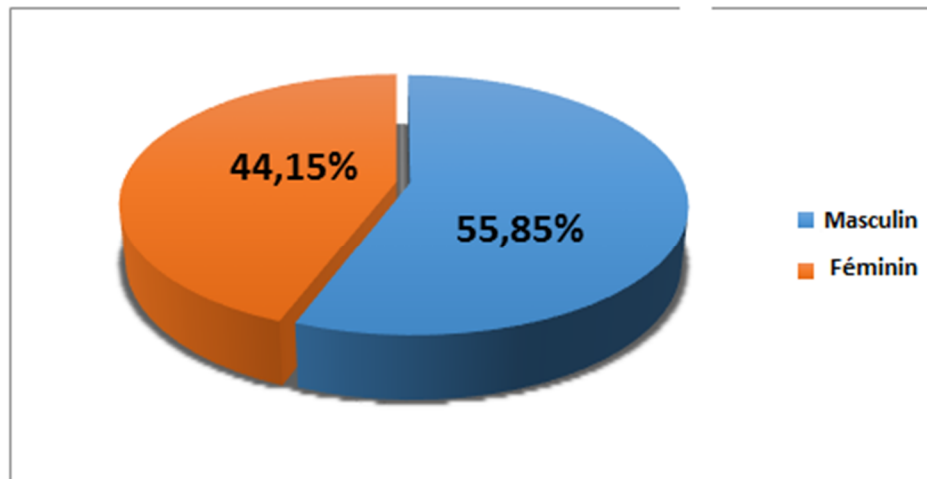


Figure 1: Répartition des nouveau-nés à terme selon le sexe

Le sex ratio garçon/fille est de 1,26.

1.2. Répartition selon l'âge

1.2.1. Répartition selon l'âge gestationnel

La répartition des nouveau-nés selon l'âge gestationnel est détaillée dans le tableau suivant :

Tableau I: Répartition des nouveau-nés à terme selon l'âge gestationnel

Age gestationnel	effectifs	Prévalence (%)
37 SA	48	43,24
38 SA	37	33,33
39 SA	14	12,61
40 SA	7	6,30
41 SA	5	4,50

2. Etudes des antécédents

2.1. La consanguinité

26 cas de consanguinité ont été trouvés dans notre étude, avec un pourcentage de 23,42 %

2.2. La mère

Les antécédents médicaux et chirurgicaux ont été retrouvés chez 14 femmes soit 12,61 %. Leur détail est représenté dans le tableau suivant :

Tableau II: Les antécédents médicaux et chirurgicaux des mères

Antécédents médicaux et chirurgicaux		Effectif	Prévalence
HTAG	Sous traitement (ALDOMET 500)	4	3,6
	Sans traitement	3	2,7
Diabète		2	1,8
Thrombopénie		1	0,9
Phlébite et problème cardiaque		1	0,9
Anémie		1	0,9
Cholécystite		1	0,9
Asthmatique sous ventoline		1	0,9

2.3. Grossesses précédentes

Les antécédents obstétricaux ont été retrouvés chez 26 femmes soit 23,42 % à savoir la mort fœtale intra utérine (MFIU) dans 5 cas, l'avortement et le décès néonatal dans 15 cas, l'ictère néonatal intense dans 2 cas. 4 cas ont eu une MFIU et décès néonatal.

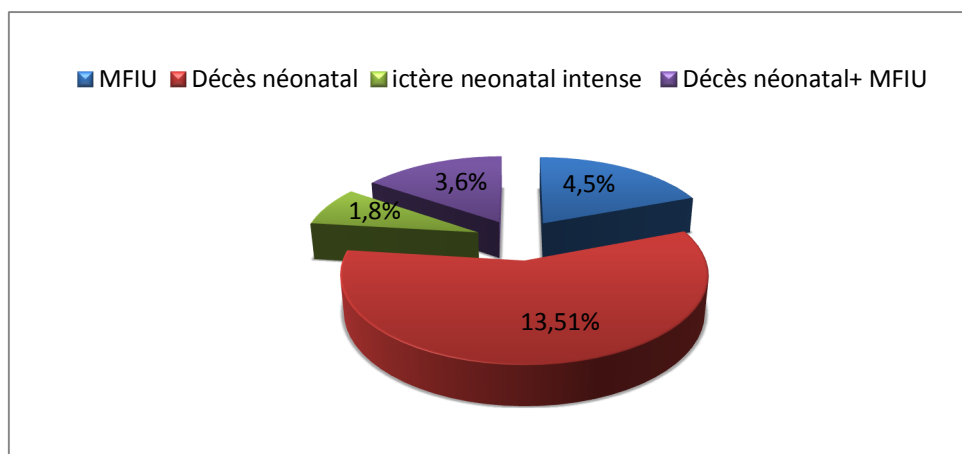


Figure 2: ATCDS maternels de grossesses précédentes

2.4. Grossesse actuelle

Durant la grossesse l'anamnèse infectieuse inexpliquée était retrouvée dans 1 cas, 2 cas d'anémie carencielle et 7 cas d'HTA.

Aucun cas n'a été noté pour la consommation des médicaments et les plantes médicinales, ni pour traumatisme, amniocentèse, hémorragie, placenta prævia, ni pour hématome rétroplacentaire.

2.5. Accouchement

74% des femmes ont accouché par voie basse sans épisiotomie, 2% avec épisiotomie et 23 % par césarienne.

L'extraction instrumentale a été faite chez une femme.

Aucun cas d'anomalie du placenta ou du cordon n'a été noté.

Tableau III: Les données de l'accouchement

Paramètre		Effectif	Fréquence %
Voie d'accouchement	AVB sans épisiotomie	82	73,9
	AVB avec épisiotomie	2	1,8
	Césarienne	25	22,5
Extraction instrumentale (ventouse)		1	0.9
Anomalie du placenta ou du cordon		0	0

2.6. Le poids de naissance

La moyenne des poids des nouveau-nés était de 3040g $\pm$ 684,54 [1600g, 5100g].

3. Données cliniques

L'examen clinique était anormal chez 73 nouveau-nés soit 66,3 % des cas : Il s'agit d'ictère dans 48 cas, pâleur dans 17 cas, l'HPM dans 5 cas, et la SPM dans 2 cas.

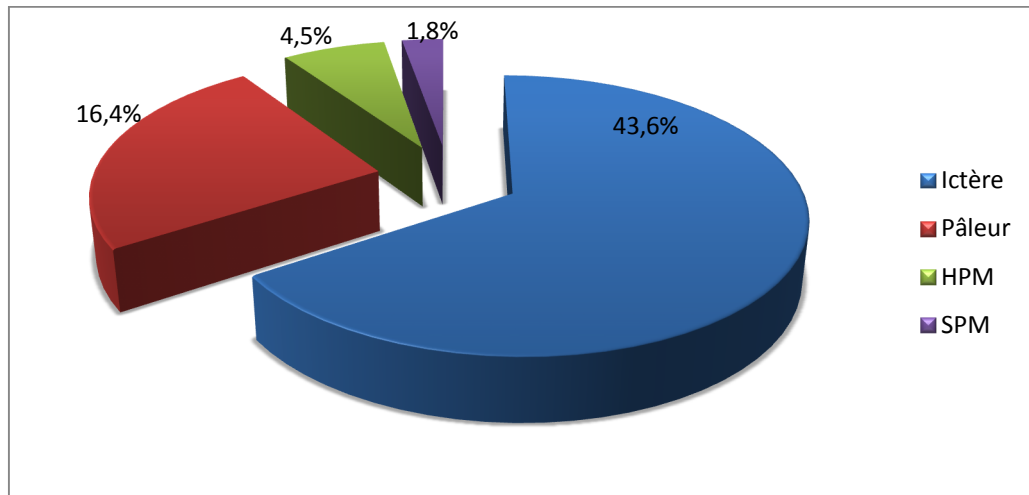


Figure 3: Les symptômes trouvés à l'examen clinique

4. Données biologiques

4.1. Chez le nouveau-né

4.1.1. Les données de l'hémogramme

Dans notre étude l'hémogramme a été pratiqué chez tous les nouveau-nés (critère d'inclusion).

- **Hémoglobine**

58 nouveau-nés à terme avaient une perturbation de l'hémoglobine, dont 46 avaient une valeur inférieure à la normale soit 41,4%, et 12 ont avaient hémoglobine supérieure à la normale soit 10,8 %.

Tableau IV: Les données de l'hémogramme concernant l'hémoglobine

Hémoglobine (g/dl)	Effectif	Fréquence %
Hb > 19,8	12	10,8
13,4 < Hb < 19,8	53	47,7
Hb < 13,4	46	41,4

- **Hématocrite**

40 nouveau-nés à terme avaient un hématocrite inférieur à la normale soit 37,4%, et 8 avaient un hématocrite supérieur à la normale soit 7,5%.

Tableau V: Les données de l'hémogramme concernant l'hématocrite

Hématocrite (%)	Effectif	Fréquence %
Hte > 60	8	7,5
42 < Hte < 60	58	54,2
Hte < 42	40	37,4

- **Volume globulaire moyen : VGM**

25 nouveau-nés à terme avaient un VGM inférieur à 98 μm^3 soit un pourcentage de 22,5%. Versus un cas avait un VGM supérieur à la normale (125 μm^3).

Tableau VI: Les données de l'hémogramme concernant le VGM

VGM (μm^3)	Effectif	Fréquence %
VGM > 125	1	0,9
98 < VGM < 125	85	76,6
VGM < 98	25	22,5

- **Teneur globulaire moyenne en hémoglobine et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : CCMH et TCMH**

24 nouveau-nés à terme avaient une TCMH inférieure à la normale soit 22,2%, et 1 cas avait une TCMH supérieur à la normale soit 0,9%.

24,3% des nouveau-nés à terme avaient une CCMH inférieure à 30%. Le reste de la population étudiée présente une CCMH normale.

Tableau VII: Les données de l'hémogramme concernant le TCMH et la CCMH

TCMH (pg)	Effectif	Fréquence %
TCMH > 37	1	0,9
31 < TCMH < 37	86	77,5
TCMH < 31	24	22,2
CCMH (%)	Effectif	Fréquence %
CCMH > 36	0	0
30 < CCMH < 36	84	75,7
CCMH < 30	27	24,3

- **Globules blancs : GB**

45 nouveau-nés avaient une formule leucocytaire inférieure à la normale (10000) soit 40,55%. Alors que 9,9% avaient une hyperleucocytose (supérieur à 30000).

Tableau VIII: Les données de l'hémogramme concernant les GB

GB ($10^3/\mu\text{l}$)	Effectif	Fréquence %
GB > 30000	11	9,9
10000 < GB < 30000	55	49,55
GB < 10000	45	40,55

- **PLAQUETTES**

14 nouveau-nés à terme présentent un nombre de plaquettes supérieur à la normale, soit un pourcentage de 12,6%. Alors que 29 nouveau-nés à terme présentent un nombre de plaquettes inférieur à la normale, soit 26,1%.

Tableau IX: Les données de l'hémogramme concernant les plaquettes

PQ ($10^3/\mu\text{l}$)	Effectif	Fréquence %
PQ > 450	14	12,6
150 < PQ < 450	68	61,3
PQ < 150	29	26,1

4.1.2. Les autres bilans biologiques

Dans le but de la recherche étiologique, d'autres bilans ont été effectués, à savoir : la bilirubine totale et libre, le groupage ABO-Rh du nouveau-né et le test de Coombs direct.

Le dosage de la bilirubine libre et totale a été effectué pour 60 nouveau-nés à terme et ils avaient tous une concentration supérieur à la normale. 2 nouveau-nés à terme avaient un test de Coombs direct positif soit 1,8%.

64 nouveau-nés à terme ont pu bénéficier d'un groupage ABO-Rh par les services de l'hôpital. Ce qui présente 58 % de la population.

Les résultats sont repris ci-dessous :

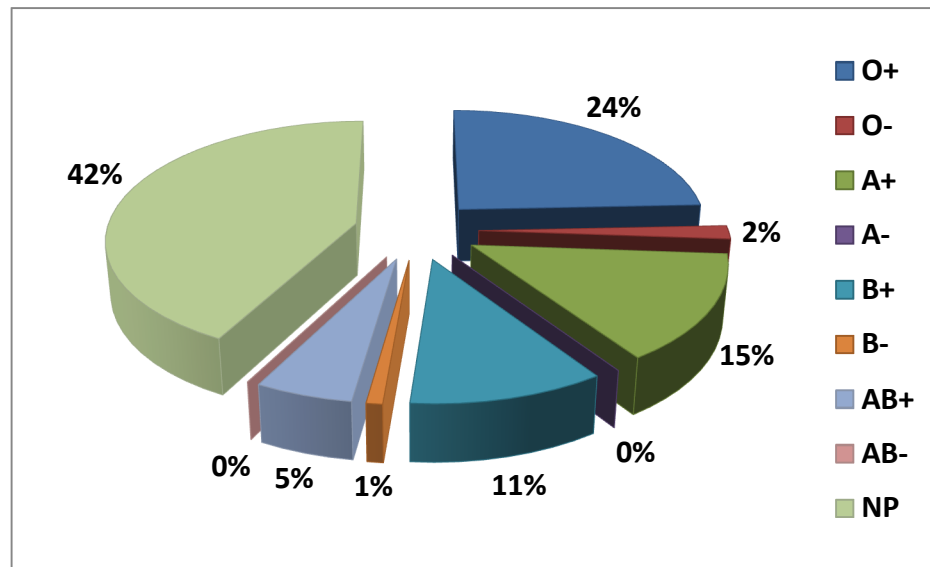


Figure 4: Le groupage ABO-Rh des nouveau-nés à terme

4.2. Chez La mère

Le bilan maternel n'a pas été fait chez toutes les femmes.

81 nouveau-nés à terme ont eu un groupage ABO-Rh à l'hôpital, soit 73% dont les résultats figurent dans le graphique suivant:

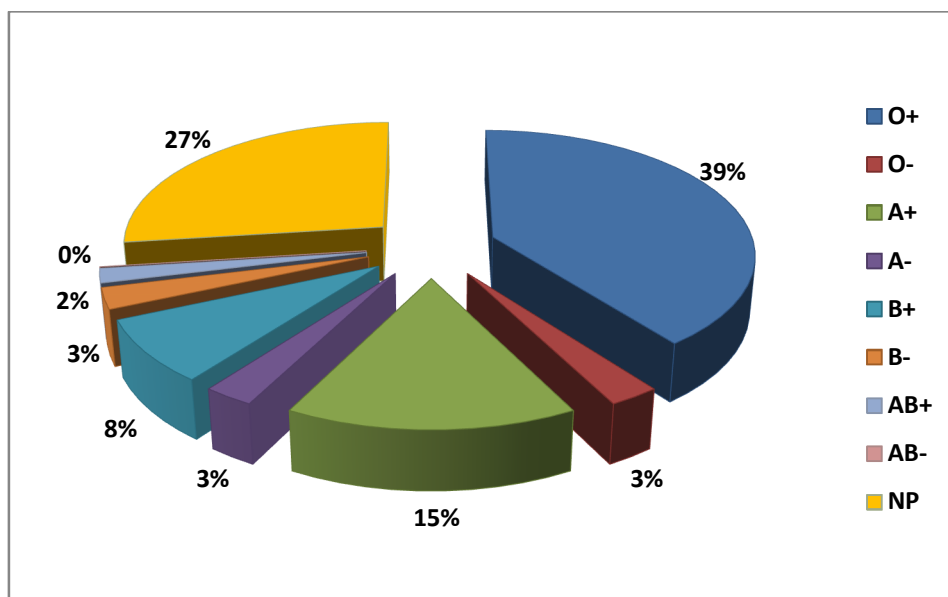


Figure 5: Le groupage ABO-Rh des mères

5. Anomalies de l'hémogramme

45 nouveau-nés à terme présentaient une anémie dont 25 souffraient d'une anémie hypochrome microcytaire ce qui représente 22,5%, 19 souffraient d'une anémie normochrome normocytaire soit 17,1%, et un nouveau-né présentait une anémie macrocytaire.

29 cas présentaient une thrombopénie avec un pourcentage de 26,1%, 13 cas de Thrombocytose a été noté et 9 cas de polyglobulie soit un pourcentage de 8,1%

45 nouveau-nés à terme présentaient une leucopénie soit 40,5%, tandis que 14 cas présentaient une hyperleucocytose soit 12,6%.

Tableau X: Les anomalies de l'hémogramme

Anomalie	Effectif	Fréquence %
Anémie hypochrome microcytaire	25	22,5
Anémie normochrome normocytaire	19	17,1
Anémie macrocytaire	1	0,9
Thrombopénie	29	26,1
Thrombocytose	13	11,7
Polyglobulie	9	8,1
Hyperleucocytose	14	12,6
Leucopénie	45	40,5

6. Etiologie retenue

L'analyse des étiologies de la perturbation de l'hémogramme dans notre série avait montré une prédominance de l'ictère néonatal (INN) (40 nouveau-nés à terme soit 36 %), l'étiologie infectieuse a été noté chez 27 nouveau-nés à terme soit 24,3%, dont 16 cas présentaient une infection maternofoetale (IMF) soit 14,4%, 6 cas présentaient une infection post-natale dont 2 cas à localisation urinaire et 1 cas à localisation méningée, 4 nouveau-nés présentaient une sepsis et un nouveau-né à terme présentait une bronchiolite. La détresse respiratoire (DR) a été notée chez 14 nouveau-nés à terme soit 12,6%, l'asphyxie (SN) dans 7 cas (6,3%,). 10 nouveau-nés à terme soit 9% présentaient une RCIU. Aussi 4 cas notés d'atrésie de l'œsophage et 4 cas de BAV, 1 cas de CIVD, 1 cas d'accès de cyanose, 1 cas d'hypoglycémie et un cas de choc cardiogénique.

Tableau XI: Les principales étiologies retenues

Pathologie	Effectif	Fréquence %
INN	40	36
IMF	16	14,4
INFECTION	8	7,2
SEPSIS	3	2,7
DR	14	12,6
SNN	7	6,3
RCIU	10	9
ATRESIE DE L'OESOPHAGE	4	3,6
BAV	4	3,6
CHOC CARDIOGENEQUE	1	0,9
CIVD	1	0,9
DIAPHRAGME DUODENAL	1	0,9
ACCES DE CYANOSE	1	0,9
HYPOGLYCEMIE	1	0,9

7. Corrélation maladie et anomalie hématologique

15,3% de patients atteints de l'ictère néonatal présentaient une leucopénie, 9,9 % présentaient une anémie hypochrome microcytaire, 6,3 % ont eu une anémie normochrome normocytaire, alors que 7,3% présentaient une thrombopénie suivie de 4,5 % de cas de polyglobulie.

Parmi les nouveau-nés à terme atteints d'une infection materno-fœtale, on a trouvé que 7,2 % présentaient une leucopénie, suivie de 5,4 % présentant une hyperleucocytose, alors que l'anémie hypochrome microcytaire était présente chez 4,5 % des cas.

L'ensemble des résultats se présente comme décrit dans le tableau suivant :

Tableau XII: Les anomalies hématologiques en fonction des maladies

	Polyglobulie		Thrombopénie		Thrombocytose		Hyperleucocytose		Leucopénie		anémie Hypochrome microcytaire		anémie Normochrome normocytaire		Anémie macrocytaire	
	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %	effectif	Fréquence %	Effectif	Fréquence %
INN	5	4,5	8	7,2	4	3,6	4	3,6	17	15,3	11	9,9	7	6,3	0	0
IMF	1	0,9	1	0,9	0	0	6	5,4	8	7,2	5	4,5	1	0,9	1	0,9
Infection	0	0	0	0	3	2,7	3	2,7	0	0	2	1,8	2	1,8	0	0
SEPSIS	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	2	1,8	1	0,9	1	0,9	0	0
DR	1	0,9	1	0,9	2	1,8	0	0	8	7,2	1	0,9	5	4,5	0	0
SNN	0	0	4	3,6	1	0,9	0	0	1	0,9	2	1,8	2	1,8	0	0
BAV	0	0	0	0	2	1,8	0	0	2	1,8	2	1,8	1	0,9	0	0
RCIU	1	0,9	6	5,4	0	0	0	0	7	6,3	0	0	0	0	0	0
Atrésie de l'œsophage	0	0	2	1,8	1	0,9	1	0,9	0	0	1	0,9	0	0	0	0
Diaphragme Duodénal	0	0	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0	1	0,9	0	0	0	0
CHOC Cardiogénique	0	0	1	0,9	0	0	0	0	1	0,9	0	0	0	0	0	0
Hypoglycémie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9	0	0	0	0	0	0
CIVD	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9	1	0,9	0	0	0	0
Accès de cyanose	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,9	0	0	0	0	0	0

8. Traitement

Le choix de la modalité thérapeutique est établi en fonction de la pathologie, on distingue en générale deux types de traitement. Un traitement curatif, destiné pour traiter l'agent causal de la maladie et un traitement symptomatique destiné à traiter les symptômes causés par la maladie. Dans notre étude, on constate que l'antibiothérapie est utilisée dans 64% des cas soit dans le but d'un traitement curatif ou en prophylaxie contre les infections nosocomiales. La photothérapie est utilisée dans 36% des cas.

22,5% des cas ont été mis sous protocole de souffrance (GARDENAL, DEPAKINE, BOLUS DE Ca 2+), 3,6 % des cas en oxygénation et intubation, chirurgie pour 2,7% des cas. 9,9% des cas étaient mis sous traitement spécifique en fonction de la maladie.

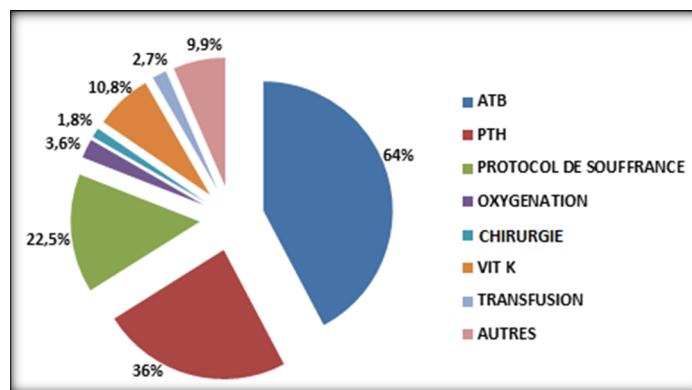


Figure 6: Les traitements prescrits chez les nouveau-nés à terme

9. Evolution

95 nouveau-nés ont eu une bonne évolution soit 85,6% contre 16 nouveau-nés qui sont décédés soit une prévalence de 14,4%.

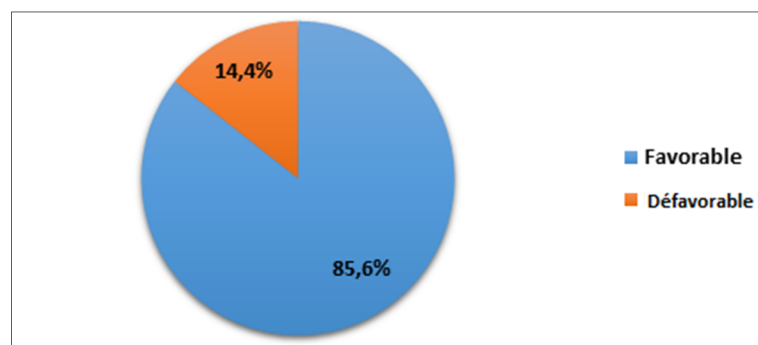


Figure 7: Evolution des nouveau-nés à terme



Discussion

I. La physiologie hematologique chez le nouveau-né à terme

Il existe d'importantes variations physiologiques des données de l'hémogramme entre le nouveau-né et l'adulte. Ces différences sont liées d'une part aux conditions de développement pendant la vie fœtale, aux interactions complexes entre le fœtus et la mère et d'autre part aux changements nécessaires pour s'adapter à la vie extra-utérine[1]. De plus, les conditions particulières de prélèvement chez l'enfant et les techniques de mesure peuvent influencer la valeur des constantes hématologiques. Il convient donc de connaître l'évolution de l'hématopoïèse pendant l'enfance afin de ne pas sous-estimer ou surestimer la présence d'anomalies quantitatives. Par ailleurs, en période néonatale, la morphologie des cellules sanguines présente quelques particularités qu'il est bon de rappeler de façon à faciliter la distinction entre situations physiologiques et pathologiques [1].

1. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse regroupe un ensemble de phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continus et régulés des cellules sanguines, selon un processus complexe et étroitement contrôlé. Le modèle de l'hématopoïèse est représenté premièrement par un compartiment de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui tout en proliférant vont se différencier en cellules matures, à durée de vie limitée, appartenant à 9 ou 10 lignées différentes. La régulation est assurée à travers théoriquement toute une hiérarchie cellulaire qui permet une amplification majeure de la production cellulaire. Les CSH ont trois propriétés majeures qui les distinguent des autres cellules du système hématopoïétique. Elles sont capables d'auto-renouvellement mais ces capacités d'auto-renouvellement du moins en dehors d'une 'niche hématopoïétique' sont limitées. Elles sont multipotentes avec des capacités de différenciation lymphoïde et myéloïde. Elles sont capables de migrer, Ces mécanismes de migration jouent probablement un rôle majeur et jusqu'à présent sous-estimé dans la potentialité des cellules souches. La possibilité de mobiliser les cellules souches hématopoïétique par des facteurs de croissance a permis de réaliser en clinique humaine des greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir de cellules du sang [2]. Weissman et al propose l'existence de trois sous-groupes de CSH. Les CSH de long terme sont présentes en très faibles quantités dans la moelle osseuse (de l'ordre de 0,01 à 0,05% des cellules

médullaires) et sont les seules cellules qui possèdent à la fois de fortes capacités d'auto-renouvellement et un potentiel de différenciation multiple. Les CSH de court terme dérivent des CSH de long terme et conservent un potentiel de différenciation multiple mais leurs capacités d'auto-renouvellement sont diminuées. Enfin, les progéniteurs multipotents (MPP) conservent leur capacité à se différencier en n'importe quelle cellule sanguine mais perdent totalement leur capacité d'auto-renouvellement [3].

Au cours de la vie fœtale, l'hématopoïèse se déroule d'abord dans les îlots sanguins de la vésicule vitelline puis dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Chez l'adulte, elle se déroule uniquement dans la moelle osseuse de l'os sternal, des os iliaques et de la tête fémorale. Ce sont donc des points de ponctions en cas de soupçon de problèmes hématopoïétiques [1]. Les cellules sanguines sont, pour la plupart d'entre elles, très différenciées avec une capacité réduite de synthèse protéique et de division cellulaire. Leur durée de vie est courte puisqu'elle est de quelques heures pour les polynucléaires, de quelques jours pour les plaquettes et de plusieurs semaines pour les hématies. Les cellules du sang constituent les éléments terminaux et fonctionnels des deux lignées hématopoïétiques principales, la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde [4].

L'hématopoïèse aboutit à la production d'un nombre très important de cellules sanguines (environ 6.10¹¹ cellules/jour). Cette production importante est assurée par les CSH. Pendant l'hématopoïèse, un équilibre s'établit entre la production de nouvelles cellules souches par division cellulaire (auto-renouvellement), et la production de cellules qui vont s'engager dans une voie de différenciation. Ceci est possible grâce à la capacité des cellules souches à se diviser de manière asymétrique[5], donnant naissance à de nouvelles cellules souches et à des cellules progénitrices prêtes à se différencier. Chez l'adulte, cette division asymétrique permet donc le maintien du nombre de cellules souches et le maintien de l'homéostasie hématopoïétique[4]. De manière alternative, les CSH peuvent générer deux cellules filles dont une seule restera en contact avec la niche de cellules souches et conservera ses capacités d'auto-renouvellement, tandis que l'autre cellule s'engagera spécifiquement vers une des voies de différenciation[5]. Ces niches forment un microenvironnement local qui est indispensable au maintien des cellules souches [6, 7]. Les niches sont constituées de cellules souches et de cellules de soutien, le tout régulé par des

facteurs sécrétés et des interactions directes avec la matrice extracellulaire qui entoure la niche. Les CSH restent dans un état de dormance pendant une grande partie de leur vie, mais, lorsque l'organisme a besoin de générer des cellules différenciées, les CSH entrent dans le cycle cellulaire[8]. Les CSH peuvent s'engager vers l'une ou l'autre des deux lignées hématopoïétiques myéloïde ou lymphoïde [9, 10]. Au moins trois modèles ont été proposés pour expliquer le développement hiérarchique de l'hématopoïèse[9]. Selon le modèle classique, les CSH multipotentes donnent naissance à un progéniteur hématopoïétique, puis à un précurseur de la lignée lymphoïde ou myéloïde. Les progéniteurs sont des cellules présentant une capacité d'auto-renouvellement et de multipotence plus restreinte que celle des CSH. La cellule progénitrice lymphoïde (CPL) va se différencier d'abord en précurseurs immatures, les lymphoblastes, pour aboutir aux lymphocytes T et B. La cellule progénitrice myéloïde génère des CFU-GEMM (colony forming units-Granulocyte/ Erythrocyte/ Macrophage/ Megacaryocyte), qui vont évoluer vers des progéniteurs plus différenciés comme les CFU-GM (Granulocyte/Monocyte), -Eo (Eosinophile), -B (Basophile), -MK (Mégacaryocyte) ou -E (Erythrocyte). Ces progéniteurs sont spécifiques d'une seule lignée et aboutissent eux-mêmes à des précurseurs immatures (myéloblastes, monoblastes, proérythroblastes et mégacaryoblastes), qui donneront naissance aux granulocytes, aux monocytes/ macrophages, aux érythrocytes et aux plaquettes[11]. Le deuxième modèle propose une plus grande plasticité des CSH car elles peuvent générer les progéniteurs myéloïdes avec des cellules érythroïdes potentielles (MyE) ou aux progéniteurs myéloïdes avec des cellules B et T potentielles (MyBT). Les progéniteurs MyBT peuvent donner naissance aux progéniteurs myéloïdes avec des cellules B potentielles (MyB) ou progéniteurs myéloïdes avec des cellules T potentielles (MyT)[12] . Dans le troisième modèle, les MPP donnent naissance directement aux progéniteurs mégacaryocytaires et érythrocytaires (MEP), alors qu'un progéniteur lymphoïde multipotent intermédiaire (LMPP) génère les progéniteurs granulocytaires et macrophagiques (GMP) et les progéniteurs lymphoïdes communs (CLP)[13]. Quelle que soit la lignée hématopoïétique considérée, le processus de différenciation s'établit selon une certaine chronologie entraînant de nombreuses étapes de maturation. Les différents niveaux représentés par les CSH multipotentes, les progéniteurs communs multipotents, les précurseurs engagés et les cellules différenciées, sont caractérisés par des modifications progressives aux niveaux morphologique, biochimique et fonctionnel[9, 14].

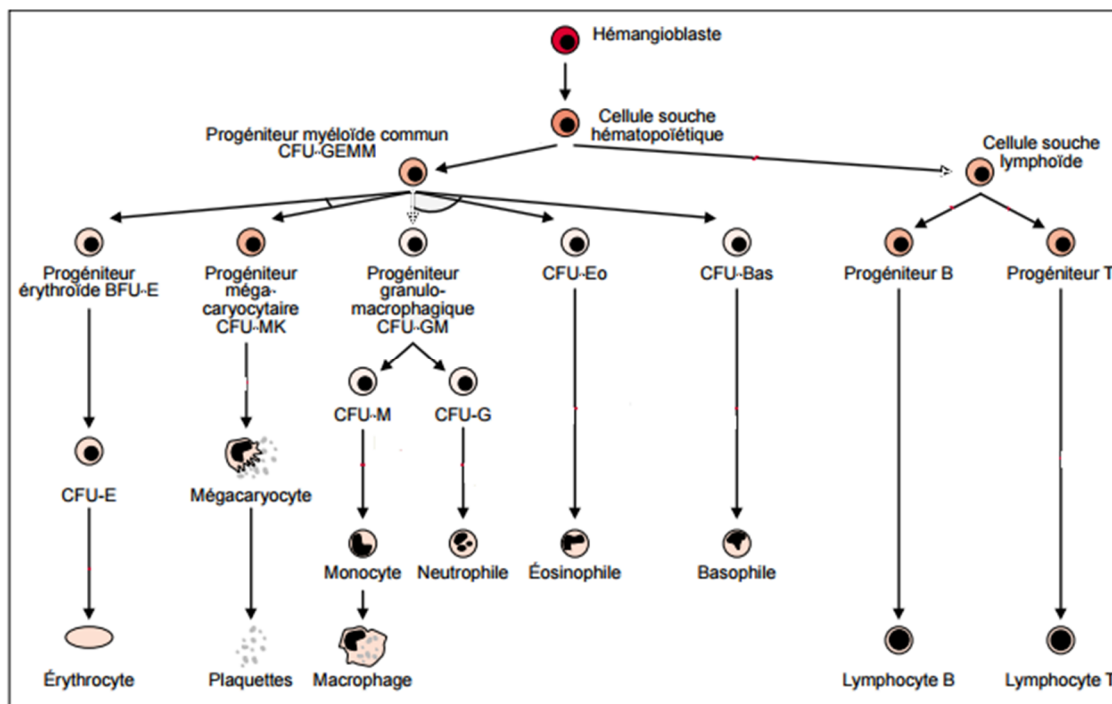


Figure 8: Les différents stades de l'hématopoïèse[15]

La CSH est engagée vers la lignée myéloïde ou lymphoïde. Elle génère des cellules progénitrices myéloïdes (CPM) ou lymphoïdes (CPL). Ces progéniteurs vont se différencier de façon spécifique et donner l'ensemble des cellules sanguines. ProT ou B: pro-lymphoblaste T ou B, preT ou B: prélymphoblaste T ou B, PME : Progéniteur Mégacaryo-Erythroïde, CFU-: Colony Forming Units-, BFU-: Burst Forming Units-, PGM : Progéniteur Granulocyte- Monocyte, GM: Granulocyte-Monocyte, B: Basophile, Eo: Eosinophile, MK: Mégacaryocyte, E : Erythroïde, IL: interleukine, SCF: stem cell factor, GM-CSF: granulomonocyte-stem cell factor, M-CSF: monocyte-stem cell factor, TPO: thrombopoïétine, EPO: érythropoïétine [14, 16].

La régulation de l'auto-renouvellement, de la prolifération et de la différenciation de toutes ces cellules implique l'action de cytokines, de chimiokines, de facteurs de croissance et de facteurs de transcription[17, 18]. Ainsi que des interactions cellule-cellule impliquant les cellules stromales de la moelle osseuse [19]. Les différentes cellules hématopoïétiques prolifèrent, se différencient et achèvent leur maturation dans la moelle osseuse pour gagner ensuite la circulation sanguine et remplir leur fonction au niveau des tissus. Les lymphocytes T font exception puisqu'ils terminent leur maturation dans le thymus, les nœuds lymphatiques et la rate[10, 19] .

La CSH est engagée vers la lignée myéloïde ou lymphoïde sous l'effet de cytokines spécifiques. La CSH génère des CPM ou des CPL. L'action des différentes combinaisons de cytokines sur ces progéniteurs va conduire à la production de la totalité des cellules sanguine. Et on cite, les pro-lymphoblastes T ou B (ProT ou B), les prélymphoblastes T ou B (preT ou B), Progéniteur Mégacaryo-Erythroïde, Colony Forming Units (CFU), Burst Forming Units (BFU), Progéniteur Granulocyte- Monocyte (PGM), Granulocyte-Monocyte (GM), Basophile, Eosinophile, Mégacaryocyte [9, 16].

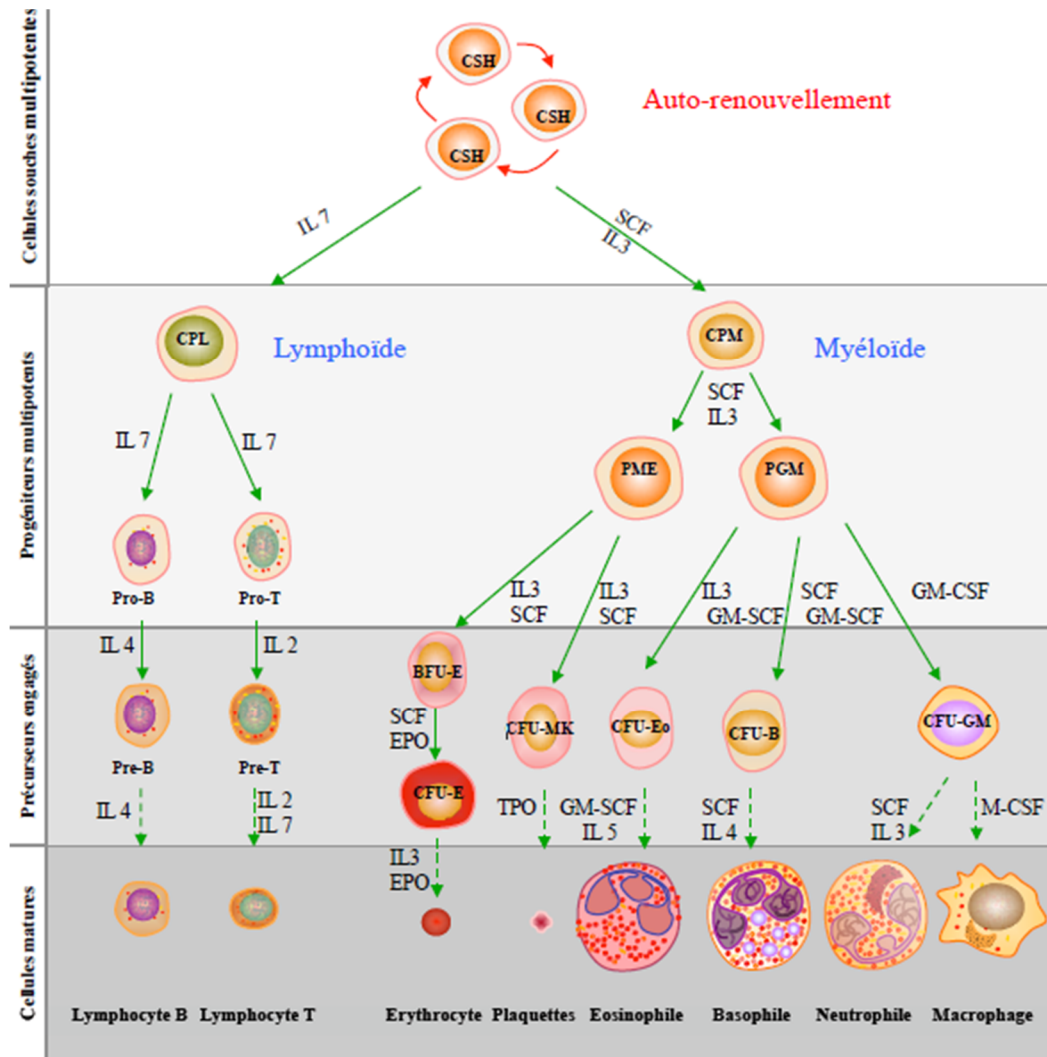


Figure 9: L'hématopoïèse et les différentes cytokines impliquées

Les cellules hématopoïétiques sont caractérisées par des marqueurs de surface permettant de définir l'appartenance d'une cellule à une lignée hématopoïétique (lignée érythrocytaire, lymphocytaire, granulocytaire,...) et son stade de différenciation. En effet, en fonction de leur stade de différenciation, les cellules vont exprimer des antigènes de surface différents, appelés CD (cluster de différenciation). Par exemple, les CSH expriment des marqueurs de surface qui leur sont caractéristiques tels que le CD34 et le CD90 (également appelé Thy-1) qui sont des glycoprotéines transmembranaires fortement glycosylées. Le marqueur CD135 également appelé FLT3 ou FLK2, est un récepteur tyrosine kinase qui sert généralement à différencier les CSH qui n'expriment pas ce marqueur (CD135-), des progéniteurs multipotents qui l'expriment (CD135+). Les CSH peuvent également être identifiées et isolées par immunomarquage et tri magnétique sur colonne[6]. Les sources de cellules souches hématopoïétiques et de progéniteurs CD34+ sont diverses, mais c'est dans la moelle osseuse qu'elles sont les plus abondantes. Elles sont également présentes, en quantité plus faible, dans le sang de cordon ombilical qui constitue une source intéressante, compte tenu de la relative simplicité du prélèvement qui est dépourvu de risque et ne provoque pas de douleur. Le sang périphérique renferme également des cellules CD34+, mais bien que la source soit facilement disponible, la quantité de cellules reste très faible. Le sang de cordon ombilical représente une bonne alternative en tant que source de cellules souches hématopoïétiques et de progéniteurs CD34+ [10, 17, 20].

2. Hématopoïèse in utéro

La vésicule vitelline est la première source de cellules sanguines pour la circulation embryonnaire. Cependant, à partir de la cinquième semaine, l'essentiel de l'hématopoïèse va être assuré par une suite d'organes embryonnaire à savoir, le foie, la rate, le thymus et enfin, la moelle osseuse. La source des CSH, qui colonisent ces organes, reste toutefois une énigme[21]. Des études de marquage cellulaire et d'identification et d'immunochimie suggèrent que les globules rouges naissent dans le mésoderme splanchnopleural, près de l'aorte dorsale, au stade où débute les somites. Il est possible que ceux-ci représentent les ancêtres des globules rouges de l'embryon[21].

Cette synthèse et production hématopoïétique in utéro commence précocement, dès le vingtième jour dans le sac vitellin, où les premières cellules souches hématopoïétiques apparaissent sous forme d'îlots en même temps que les cellules vasculaires primitives. Avec le développement du système vasculaire, ces cellules souches vont pouvoir essaimer et ensementer successivement différents sites électifs. L'hématopoïèse va ensuite se perpétuer par migration et ensemencements successifs d'un site à l'autre. Sa localisation évolue au cours de la gestation (figure 10) : Après la phase vitelline, elle débute dans le foie vers le troisième jour, cette localisation hépatique prédomine du troisième au sixième mois et persiste jusqu'aux premiers jours de la vie. Entre le quatrième et le cinquième mois débute l'hématopoïèse médullaire qui augmente rapidement et supprime peu à peu l'hématopoïèse hépatique. Cette augmentation se fait par une extension progressive des territoires osseux hématopoïétiques, qui vont continuer au-delà de la naissance[22].

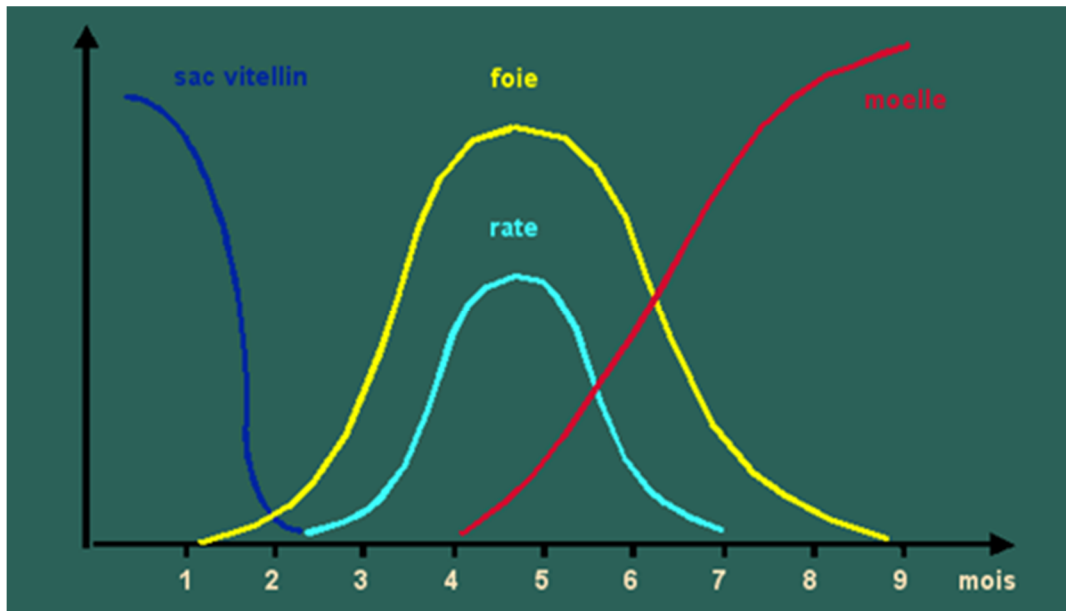


Figure 10: Localisation de l'hématopoïèse in utéro [21]

La rate est, chez le fœtus humain, un organe hématopoïétique accessoire et peut être seulement le relais de cellules progenitrices déjà matures. En dehors de situations pathologiques, elle ne sera plus jamais le siège d'une hématopoïèse chez l'adulte. En cas d'hypoxie ou d'anémie anté ou postnatale.

L'érythropoïèse extramédullaire peut persister quelques jours après la naissance. Les cellules souches de l'embryon, pluripotentes comme celles de l'adulte, se déterminent en grande majorité vers la lignée érythroblastique. Le foie de l'embryon de 3 à 5 mois est pour 50% composé de cellules hématopoïétiques dont la plupart appartiennent à la lignée érythrocytaire. Les progeniteurs circulants du sang du cordon sont plus sensibles aux facteurs de croissance et donnent des colonies plus rapidement que ceux de l'adulte [7].

3. Lignée érythrocytaire

• Erythropoïèse

L'érythropoïèse est un processus physiologique complexe qui permet la formation des érythrocytes également appelés hématies ou globules rouges matures. Les érythrocytes de forme biconcave, anucléés et composés essentiellement d'hémoglobine, jouent un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène moléculaire vers les tissus, permettant ainsi le maintien de leur oxygénation. Ils assurent également le transport du CO₂ des tissus vers les poumons afin de l'évacuer. A partir d'une CSH, deux cent milliards d'érythrocytes sont produits par jour, représentant ainsi le plus grand rendement du système hématopoïétique. La durée d'une érythropoïèse normale, à partir du pro- érythroblaste est de 5 jours. La durée de vie des globules rouges est en moyenne de 120 jours ce qui implique une régulation fine et précise de leur production afin de maintenir l'homéostasie du système [16].

Au début de la vie embryonnaire, les premières hématies apparaissent au 21^{ème} jour de l'embryogénèse, dans les îlots sanguins du sac vitellin. A partir du 2^{ème} mois, l'érythropoïèse se localise dans le foie et la rate qui deviennent les principaux lieux de production érythrocytaire. A partir du 5^{ème} mois, elle se localise exclusivement au niveau de la moelle osseuse [9, 16].

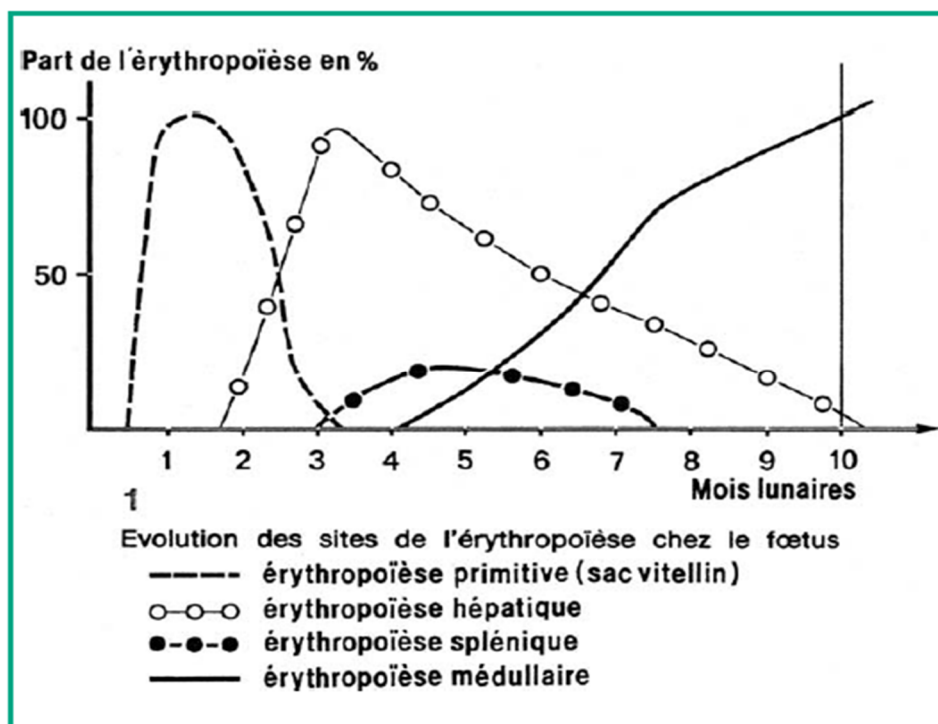


Figure 11: Erythropoïèse prénatale [23]

Dans la moelle osseuse, les CFU-E (Colony Forming Units-Erythrocyte) génèrent les précurseurs érythroblastiques : les proérythroblastes qui génèrent les érythroblastes basophiles qui va donner à la suite les polychromatophiles, les acidophiles, qui donne les réticulocytes puis les érythrocytes matures. Lors de la progression de la différenciation et de la maturation érythroïde, des modifications morphologiques des érythroblastes sont observées. Ces modifications se traduisent par une diminution de la taille des cellules, la condensation de la chromatine, la synthèse de l'hémoglobine et l'énucléation. Dans la moelle osseuse, la différenciation terminale des érythroblastes s'effectue en étroite interaction avec des macrophages pour former des « îlots érythroblastiques ».

Des études antérieures ont montré que les macrophages sont capables d'induire l'érythropoïèse en transférant directement le fer aux progéniteurs érythroïdes[4]. Récemment, il a été démontré dans une culture d'îlots érythroblastiques que la ferritine produite par les macrophages serait libérée par exocytose et engloutie par les érythroblastes par endocytose. Une fois à l'intérieur des érythroblastes, le fer serait libéré de la ferritine par acidification et protéolyse et serait ainsi disponible pour la production d'hème au niveau des précurseurs

érythroïdes[4] .Au cours de la dernière étape de la différenciation érythroïde, l'érythroblaste expulse son noyau formant ainsi un réticulocyte. Lors de ce processus, le macrophage joue un rôle essentiel car il va phagocyter et dégrader le noyau expulsé, et donc promouvoir l'érythropoïèse. L'expulsion du noyau est un phénomène mécanique qui entraîne une perte progressive d'affinité du réticulocyte pour le macrophage, ce qui conduit au passage du réticulocyte dans la circulation sanguine. L'interaction entre les macrophages et les globules rouges peut avoir lieu dans la rate et le foie, notamment lors de la dégradation des réticulocytes âgés et en fin de vie.

- Régulation

En situation physiologique, l'équilibre quantitatif et qualitatif des cellules sanguines est garanti par des facteurs de régulation humoraux : balance entre formation (moelle osseuse) et destruction cellulaire (rate, foie, moelle osseuse et tissu réticulaire).

Une destruction accrue de cellules induit une augmentation de la production, entraînant des modifications sanguines telles que l'apparition de précurseurs nucléés des globules rouges. Il est également possible de voir apparaître des formes leucocytaires immatures (myélémie) dans le cadre d'une infection aiguë qui requiert une quantité accrue de cellules[4].

L'engagement de cellules souches hématopoïétiques / progéniteurs précoce à la lignée érythroïde a lieu dans le microenvironnement de la moelle osseuse sous l'influence de multiples facteurs réglementaires (facteurs de croissance hématopoïétiques FCH). Ces facteurs jouent un rôle clé dans l'engagement et la différenciation des cellules érythroïdes. En outre, les facteurs de transcription, le microenvironnement de la moelle osseuse et de nombreuses protéines de signalisation jouent également une fonction essentielle dans le guidage et la promotion de l'expansion et de la différenciation des progéniteurs érythroïdes. Au cours des deux dernières décennies, surtout depuis la découverte de l'érythropoïétine (EPO) au milieu des années 1980, il a été possible d'étudier systématiquement la contribution de divers facteurs de transcription et de signalisation des protéines dans l'expansion et la différenciation des progéniteurs érythroïdes en cellules érythroïdes circulantes matures. Ces études ont grandement contribué à notre compréhension des facteurs réglementaires responsables à la fois de l'expansion des cellules érythroïdes et de la différenciation[18]. Ces

facteurs qui contrôlent la croissance et la différenciation des cellules progénitrices ont d'abord été identifiés par des tests de culture cellulaire *in vitro*. Ces tests ont identifié des activités humorales qui ont permis la survie, la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques immatures et ont fourni des moyens pour purifier et cloner les protéines correspondantes. Les essais ont également démontré que certains facteurs sont spécifiques à la lignée (c'est-à-dire supportent la croissance d'une lignée unique de cellules sanguines) tandis que d'autres sont multilignes (c'est-à-dire supportent des lignées de cellules sanguines multiples). Par exemple, l'EPO est un facteur spécifique à la lignée érythrocytaire, favorise uniquement la croissance des érythrocytes. En revanche, l'interleukine (IL) -3. Un facteur multilingue, soutient la croissance des lignées érythroïdes, myéloïdes et mégacaryocytaires[24].

Une CSH a la capacité de se diviser et de se différencier selon huit lignées cellulaires différentes. Plusieurs FCH ont été identifiés qui influencent la direction de la différenciation hématopoïétique :

Tableau XIII: Facteurs de croissance hématopoïétiques

EPO	Erythropoïétine
C-CSF	facteur stimulant les colonies de granulocytes
IL-4	facteur stimulant les LB et LT
IL-7	facteur stimulant le système lymphoïde
IL-3	facteur stimulant les cellules précurseur
CM-CSF	facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages
IL-5	facteur stimulant les LB et les éosinophiles
IL-2	facteur stimulant les LT
IL-6	facteur stimulant les LT, activation de LB, monocytes
Thrombopoïétine	facteur stimulant les megacaryocytes
M-CSF	facteur stimulant les macrophages et les granulocytes

En général, les facteurs de croissance multilinéale, comme l'IL-3 et le facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), ont un effet plus prononcé sur la prolifération cellulaire des cellules immatures que les FCH spécifiques des lignées comme l'EPO, le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF), le facteur stimulant les colonies de macrophages (M-CSF) et la thrombopoïétine, qui affectent un plus petit nombre de types de cellules et ont des rôles mieux définis pour influencer la décision d'initier la différenciation cellulaire. Au cours des cinq dernières années, plusieurs récepteurs du facteur

de croissance hématopoïétique (HGF-R) ont été caractérisés et clonés. Le développement de stratégies de clonage d'expression associées à l'utilisation de facteurs de croissance radiomarqués a simplifié l'isolement des ADNc de FCH-récepteurs (FCH-Rs). La plupart des FCH-Rs appartiennent à la superfamille des récepteurs de cytokines[24].

La régulation de l'hématopoïèse est un processus complexe assurée par les facteurs de croissance hématopoïétiques, le microenvironnement médullaire et ainsi certaines vitamines et oligo-éléments [19, 24, 25].

4. Lignée granulocytaire

La granulopoïèse est le processus physiologique qui assure la production des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles du sang et la régule[4].

Les polynucléaires neutrophiles sont les cellules responsables, avec les cellules de la lignée monocytaires, de la défense immunitaire innée, naïve. Cette action anti-infectieuse est dirigée contre les bactéries et les champignons et repose sur le phénomène physiologique de la phagocytose, pour lequel les cellules sont armées d'un arsenal de protéases, de peptides antimicrobiens et de réactifs oxydatifs [26]. Ces cellules jouent aussi un rôle dans l'inflammation et la cicatrisation. Ce système cellulaire n'est pas « éduable », contrairement au système lymphocytaire, et il est très primitif dans la phylogénèse, retrouvé chez les mollusques comme cela a été décrit par Elie Metchnikof dès 1891[27].

La dynamique globale du système et la répartition des neutrophiles dans l'organisme ont été décrites par des méthodes de radio-marquage dans les années 1960- 1970, permettant de calculer les ordres de grandeur de la durée de la granulopoïèse (entre 7 et 13 jours), et la durée de vie des cellules (demi-vie entre 4 et 7 heures pour les granuleux dans le sang périphérique). Les neutrophiles circulants ne représentent que 1 à 5 % de la totalité des granuleux et leur nombre total est d'environ 35×10^7 par kilo de poids[28]. À partir des années 1980 et jusqu'à la fin des années 1990, les substances contrôlant ce processus, dénommées les cytokines, sont décrites de même que leurs mécanismes d'action et leurs interactions. Ces découvertes ont permis d'aboutir à des succès pharmaceutiques comme celui du G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) et de l'érythropoïétine, dont l'usage

thérapeutique a modifié la prise en charge des patients dans de très nombreux domaines de la médecine, comme la néphrologie, l'ensemble de la cancérologie et l'hématologie. La dernière « strate » de connaissance vient de la découverte des bases moléculaires de plusieurs neutropénies congénitales. Ces anomalies se situent dans un axe de connaissance bien distinct des précédentes connaissances et obligent à reconsidérer la physiologie de la granulopoïèse[29].

5. Lignée mégacaryocytaire

La mégacaryopoïèse constitue l'ensemble des mécanismes qui conduisent à la différenciation des thrombocytes ou plaquettes. Chez l'adulte, 1011 plaquettes sont produites par jour à l'état normal et la production peut augmenter de 20 fois ou plus en cas de saignement ou d'inflammation. Les plaquettes sont des petits fragments de cellules anucléées de 1 à 3 um de diamètre. Les plaquettes, qui, historiquement faisaient référence à « la poussière du sang », sont indispensables lors des processus d'homéostasie, de cicatrisation, d'angiogenèse, d'inflammation et d'immunité innée [30].

La mégacaryopoïèse s'effectue dès la naissance dans la moelle osseuse. Il s'agit d'un système de différenciation tout à fait original dans lequel les plaquettes sont générées par des cellules géantes, les mégacaryocytes, par fragmentation de leur cytoplasme. Les mégacaryocytes proviennent de progéniteurs communs à l'érythropoïèse et à la mégacaryopoïèse, les PME, qui se différencient en BFU-MK (Burst Forming Unit-Megacaryocyte) puis en CFU-MK (Colony Forming Unit-Megacaryocyte). Les CFUMK génèrent les pro-mégacaryoblastes puis les mégacaryoblastes (ou mégacaryocyte stade I). Les mégacaryoblastes se différencient ensuite en promégacaryocytes puis en mégacaryocytes qui donneront par la suite les plaquettes. Au cours de la maturation, le noyau rond s'invagine puis devient polylobé et la chromatine se condense. Le cytoplasme se modifie et devient basophile (mégacaryocyte basophile ou mégacaryocyte stade II), s'enrichit en granulations (mégacaryocyte granuleux ou mégacaryocyte stade III) puis libère des plaquettes par fragmentation (mégacaryocyte plaquettaire)[18, 30].

Les BFU-MK et les CFU-MK sont identifiables grâce à des antigènes membranaires spécifiques. Les BFU-MK expriment les marqueurs CD34 et CD117 et les CFU-MK expriment les marqueurs CD34, CD38 et CD33. Les pro-mégacaryoblastes expriment les marqueurs CD33, CD41, CD61 et contiennent de la peroxydase plaquettaire (PPO). Les mégacaryoblastes et les mégacaryocytes expriment les marqueurs CD41, CD61, CD42a et CD42b[18].

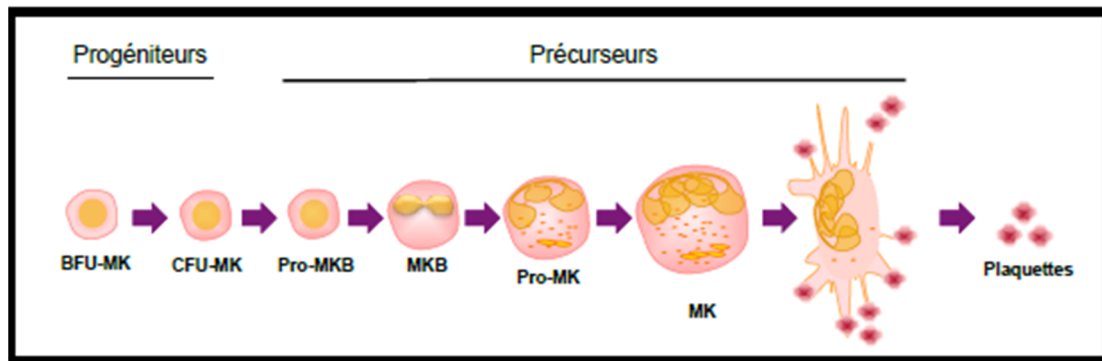


Figure 12: La mégacaryopoïèse

6. Variations physiologiques des valeurs de l'hémogramme chez le nouveau-né

L'hémogramme, analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang, est particulièrement important car ces cellules sanguines représentent des indicateurs facilement accessibles des perturbations qui se déroulent dans des sites peu accessibles. Les anomalies des lignées érythrocytaire, granulocytaire ou thrombocytaire témoignent d'une altération de la myélopoïèse granuleuse, et les anomalies des cellules lymphoïdes d'une altération de la lymphopoïèse médullaire et/ou d'une atteinte des organes spécifiques de la lymphopoïèse (ganglions lymphatiques, rate et plaques de Peyer du tube digestif).

Les valeurs de l'hémogramme varient en fonction de l'âge gestationnel et postnatal [1, 31]. Ces principales variations physiologiques de l'hémogramme en fonction de l'âge sont répertoriées dans les tableaux XIV et XV. Ces normes, obtenues à partir d'un XE-2100 (société Sysmex), sont issues de l'expérience locale de notre laboratoire et ont été obtenues à partir d'une cohorte de 2 928 enfants pour les valeurs des constantes érythrocytaires et de 3 672 enfants pour la formule leucocytaire et le chiffre de globules blancs. L'existence de

plusieurs automates de numération sur le marché dont les technologies de mesure sont différentes rend délicate l'utilisation de normes établies par un autre laboratoire. Par ailleurs, étant donné la difficulté de sélectionner des patients « normaux » au sein d'une structure hospitalière et la nécessité de tenir compte des particularités des cohortes de patients suivis dans chaque centre, notamment en terme d'origine ethnique. Les deux tableaux suivants représentent ces valeurs de références [1].

Tableau XIV: Valeurs et indices érythrocytaires moyens par catégorie d'âge en pédiatrie[1]

Catégorie d'âge	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (%)	Hématies (*10 ¹² /l)	VGM (fl)	TCMH (pg)	CCMH (%)
	Moyenne ±SD	Moyenne ±SD	Moyenne ±SD	Moyenne ±SD	Moyenne ±SD	Moyenne ±SD
NN	17,6 ± 2	51,3 ± 5,9	4,92 ± 0,6	104,4 ± 4,8	35,7 ± 1,7	34,4 ± 1,4
2 jours	17,9 ± 2,1	52,2 ± 6,1	5,01 ± 0,6	103,3 ± 5,4	35,6 ± 1,9	34,4 ± 1,5
3-7 jours	17,6 ± 2,1	50,5 ± 6	4,98 ± 0,6	101,6 ± 5,4	35,3 ± 1,7	34,5 ± 1,4
8-14 jours	15,6 ± 1,7	45,7 ± 3,8	4,52 ± 0,4	101,2 ± 5	34,6 ± 1,9	33,3 ± 1,4
15jours - 1 mois	13,4 ± 1,7	39,2 ± 4,9	4 ± 0,5	98,1 ± 5,1	33,5 ± 2,4	32 ± 1,6

Tableau XV: Valeur moyenne des leucocytes de la formule leucocytaire et des plaquettes[1]

	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles		Polynucléaires éosinophiles		Polynucléaires basophiles		lymphocytes		monocytes		plaquettes
	G/L	%	G/L	%	G/L	%	G/L	%	G/L	%	G/L	G/L
NN	17,2 ± 7,5	61 ± 12	10,1 ± 5,6	26 ± 9	4,1 ± 1,6	9 ± 3,6	1,56 ± 0,8	1,7 ± 1,8	0,29 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,03 ± 0,06	242 ± 48
1 jours	16,8 ± 7,2	59 ± 11	9,5 ± 4,8	35 ± 11	3,7 ± 1,2	9,9 ± 4,5	1,12 ± 0,6	2,8 ± 2,3	0,32 ± 0,3	0,17 ± 0,3	0,03 ± 0,04	269 ± 64
2 jours	12,6 ± 4,6	57 ± 11	7,4 ± 3,6	32 ± 11	3,8 ± 1,3	10,2 ± 3,9	1,22 ± 0,6	3,6 ± 3	0,4 ± 0,3	0,16 ± 0,3	0,02 ± 0,03	261 ± 62
3 jours	9,9 ± 3,2	46 ± 11	4,7 ± 2,2	32 ± 11	3,7 ± 1,2	10,1 ± 4,4	1,18 ± 0,6	3,5 ± 2,7	0,4 ± 0,3	0,16 ± 0,3	0,02 ± 0,04	274 ± 66
4-7 jours	10,5 ± 2,6	37 ± 11	4 ± 2,3	45 ± 11	4,8 ± 1,5	13,1 ± 5,1	1,36 ± 0,6	4,6 ± 2,6	0,44 ± 0,3	0,16 ± 0,4	0,02 ± 0,04	264 ± 89
8-14 jours	11,7 ± 3,4	30 ± 11	3,6 ± 2,1	56 ± 12	6,1 ± 1,8	12,3 ± 4,3	1,3 ± 0,5	3,5 ± 2,4	0,4 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,02 ± 0,02	359 ± 84
15 jours- 1 mois	10,5 ± 2,3	23±8	2,4 ± 2,2	61 ± 9	6,4 ± 1,6	10 ± 4,1	1,03 ± 0,4	4,9 ± 3,1	0,52 ± 0,4	0,19 ± 0,4	0,02 ± 0,04	345 ± 72

Vu qu'au niveau du Maroc, il n'est pas encore établi des valeurs de références de l'hémogramme de la population marocaine, on a utilisé dans ce rendu les valeurs de références adoptées par le laboratoire d'hématologie CHU IBN SINA, Rabat, représentées dans le tableau suivant :

Tableau XVI: Valeurs de références de l'hémogramme au niveau du Laboratoire d'hématologie
IBN SINA, Rabat

HEMOGRAMME			
La lignée		Valeurs de références	
Lignée érythrocytaire	Erythrocytes	3,9-5,5	10⁶/ul
	Hémoglobine	13,4-19,8	g/dl
	Hématocrite	42-60	%
	VGM	98-125	µm³
	TCMH	31-37	pg
	CCMH	30-36	%
	RDW-CV	11,0-14,5	%
	Réticulocytes	50-200	10³/ul
Leucocytes	Leucocyte	10,0-30,0	10³/ul
	Polynucléaire neutrophiles	6,0 – 26,0	10³/ul
	Lymphocytes	2,0 - 11,0	10³/ul
	monocytes	0,4 - 1,28	10³/ul
	Polynucléaires éosinophiles	0,2 - 0,8	10³/ul
	Polynucléaires basophiles	0 - 0,1	10³/ul
Lignée plaquettaire	Plaquettes	150-450	10³/ul

L'établissement des valeurs de références de l'hémogramme sur le plan national est très délicat et complexe. Il faut prendre en considération plusieurs facteurs qui interviennent, notamment l'origine ethnique de notre population d'étude [32, 33], la difficulté de sélectionner des patients « normaux » au sein d'une structure hospitalière, la nature et le site de prélèvement [1]. Le prélèvement s'effectue, dans la quasi-totalité des cas, sur sang périphérique veineux et éventuellement sur prélèvement capillaire. À la naissance, le prélèvement de sang de cordon est également de pratique courante. Chez le nouveau-né, le prélèvement de sang veineux est plus fréquemment coagulé que chez le grand enfant en raison de conditions de prélèvements difficiles et d'une hypercoagulabilité physiologique à cet âge. Le prélèvement capillaire peut être une solution pour réaliser un hémogramme à partir d'une faible quantité de sang chez les tous petits poids ou lors d'échecs répétés du prélèvement veineux. Il se pratique par réalisation d'une piqûre franche de quelques millimètres de profondeur à l'aide d'un vaccinostyle stérile à usage unique au niveau de la face plantaire du talon après désinfection de la peau et séchage de la région désinfectée. Les prélèvements capillaires ne donnent pas les mêmes résultats numériques que les prélèvements veineux notamment du fait de la stase circulatoire. Le taux d'hémoglobine, le nombre de globules rouges et l'hématocrite sont en général supérieurs d'environ 5 % à ceux des prélèvements veineux. Cette différence sera majorée de 10 à 25 % en cas de mauvaise microcirculation capillaire ou lors d'infection surajoutée [34] et pourra ainsi masquer une anémie. De même, le chiffre de globules blancs est supérieur de 20 % par rapport aux prélèvements veineux ou artériels [1]. En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée pour le chiffre de plaquettes, expliquant la fréquente utilisation des prélèvements capillaires pour le suivi des thrombopénies néonatales. À noter que les plaquettes sont agrégées sur les frottis sanguins réalisés directement à partir d'une goutte de sang issue du bout du doigt ou du talon[1]. En plus de ces facteurs, on peut citer aussi la technologie analytique comme un facteur important. Et enfin pour faire une étude de ce type, il faut mobiliser tous les services et les autorités compétentes sur le plan national pour qu'on puisse réaliser une étude significative présentant les valeurs de références de l'hémogramme de la population marocaine.

II. Définition des anomalies hématologiques chez le nouveau-né à terme

1. Anémies

La définition exacte de l'anémie du nouveau-né est variable selon les auteurs mais on peut retenir le chiffre d'hémoglobine inférieur à 13,5 g/dl au cordon. En dessous de 10 g/dl on parle d'anémie significative et, en dessous de 8 g/dl, on parle d'anémie sévère [35].

Cependant, les variations sont importantes, en fonction de l'heure du prélèvement, de son siège et de la date de la ligature du cordon : ainsi un nouveau-né à terme reçoit 50 à 125 ml de sang provenant du placenta à l'accouchement, dont les trois quarts pendant la 1^{re} minute et le reste durant les cinq minutes suivantes. La date de clampage du cordon ainsi que le niveau de l'enfant par rapport au placenta (en cas de césarienne) vont jouer sur le taux d'hémoglobine. Par ailleurs, d'autres variables liées aux conditions techniques, au lieu de prélèvement et/ou au moment des prélèvements peuvent influencer l'interprétation du taux d'hémoglobine[35, 36] :

- le taux d'hémoglobine au niveau de l'artère ombilicale est un peu plus élevé que celui au niveau de la veine ombilicale.
- dans les prélèvements au talon, les taux d'hémoglobine et l'hématocrite peuvent être nettement plus élevés que sur un prélèvement artériel ou veineux, surtout si le prélèvement est difficile ou s'il existe une vasoconstriction.
- par ailleurs, il existe dans les premières heures de vie un ajustement volémique et une variation du taux de l'hémoglobine qui peut augmenter de 2 à 6 g/100 ml et dont l'importance serait principalement liée à celle de la transfusion placentofœtale.
- enfin, l'anémie ne peut se démasquer que quelques heures après la naissance et en cas de doute, il faut bien sûr répéter les prélèvements.

On distingue trois grands groupes de l'anémie[36] :

- Anémie par perte sanguine (hémorragie).
- Anémie par destruction des globules rouges (hémolyse).
- Anémie par défaut de production des globules rouges (anémies centrales).

1.1. Anémies par hémorragie

Les hémorragies sont en cause dans 5 à 10 % des anémies néonatales sévères et 25 % des anémies présentes chez les nouveau-nés hospitalisés en unité de néonatalogie.

Parmi les causes d'hémorragies anténatales, la transfusion foetomaternelle est relativement fréquente. On estime qu'il existe un passage de cellules fœtales dans la circulation maternelle dans environ 50 % des grossesses. Dans la majorité des cas, la quantité est minime et ne retentit pas sur le nouveau-né. Dans 8 à 10 % des cas, le saignement peut atteindre 40 ml et jusqu'à 100 ml dans 1 % des cas. Ce saignement est favorisé par les amniocentèses, les traumatismes en cours de grossesse, les manœuvres de version externe, le maintien de l'enfant au-dessus du placenta après la naissance (notamment au cours d'une césarienne). Leur diagnostic repose sur le test de Kleihauer : 10 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles correspondent à un passage d'environ 5 ml de sang fœtal.[35, 37].

Le diagnostic de transfusion foetomaternelle se fait grâce au test de Kleihauer qui recherche par frottis de sang maternel, le pourcentage d'hématies fœtales circulantes (test à réaliser rapidement après la naissance pour une bonne interprétation, les hématies fœtales étant rapidement détruites). La transfusion foeto-foetale complique principalement les grossesses gémellaires monochoriales (syndrome transfuseur-transfusé). Le contexte de naissance peut orienter vers une origine périnatale de l'hémorragie (placenta prævia, hématome rétroplacentaire, anomalies du cordon, rupture, insertion vélamenteuse, circulaire serré...). Il peut exister une souffrance fœtale aiguë secondaire à l'anémie. Le taux d'hémoglobine au cordon ou sur un prélèvement capillaire à la naissance peut être normal et ne chuter que secondairement [35].

Les hémorragies postnatales sont facilement diagnostiquées en cas de saignement extériorisé. On recherchera plus particulièrement un saignement interne en cas d'accouchement difficile ou traumatique. Les manifestations cliniques sont parfois retardées de 48 à 72 heures (dégradation hémodynamique, neurologique, abdominale...). L'échographie (abdominale, cérébrale...) est un outil important au diagnostic [35].

1.2. Anémies hémolytiques

Parmi les anémies hémolytiques immunes, l'incompatibilité sanguine foetomaternelle est une cause majeure chez le nouveau-né et doit être évoquée en premier lieu devant une anémie néonatale avec ictère. L'incompatibilité ABO est la plus fréquente (environ 20 % des grossesses), moins grave que l'incompatibilité Rh, mais pouvant néanmoins entraîner un ictère intense et surtout une anémie tardive au cours des 2–3 premiers mois de vie[35]. Le test de Coombs est faiblement positif, voire parfois négatif et on peut retrouver la présence de sphérocytes au frottis sanguin (diagnostic différentiel de la sphérocytose héréditaire)[38].

L'incompatibilité Rh, rare de nos jours grâce au traitement prophylactique des mères Rh-D négatives, est responsable d'un ictère intense, précoce, avec hyperbilirubinémie parfois gravissime. Il peut aussi exister une incompatibilité dans les groupes mineurs (Kell, Duffy...)[38].

Parmi les anémies hémolytiques constitutionnelles, les plus fréquentes sont la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard et le déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le diagnostic en période néonatale peut être faussé, la résistance osmotique pouvant être augmentée à la naissance et l'activité G6PD faussement normale ou élevée en cas d'hyper réticulocytose.

Parmi les hémoglobinopathies, l'alpha thalassémie peut entraîner une anémie hémolytique néonatale. Le caractère microcytaire de l'anémie oriente le diagnostic. La bêta thalassémie et la drépanocytose ne s'expriment que plus tard dans la vie, au moment où l'hémoglobine Hb A devient prédominante.

Les infections bactériennes graves peuvent entraîner une hyperhémolyse par atteinte de la membrane des globules rouges par les toxines. Une érythroblastopénie est souvent associée.

Les fœtopathies (cytomégalovirus [CMV], rubéole, syphilis, herpès, toxoplasmose) peuvent, elles aussi entraîner une hyperhémolyse à la naissance. Une hépatosplénomégalie peut être associée, ainsi qu'une atteinte des autres lignées (leucopénie, thrombopénie).

➤ Anémie par incompatibilité sanguine foetomaternelle

L'anémie fœtale par incompatibilité immunitaire foetomaternelle a longtemps été considérée comme la première cause d'anémie fœtale. Cependant, les progrès de la prévention ont entraîné une augmentation progressive des autres causes d'anémie d'origine non immunitaire. Ainsi sur le plan étiologique, on différenciera les anémies par incompatibilité foetomaternelle avec en première ligne les incompatibilités Rhésus, puis les anémies fœtales non immunitaires [37].

Longtemps responsable de la majorité des anémies fœtales, l'immunisation maternofoetale dominée par le système Rhésus D a vu sa fréquence décroître de façon majeure, grâce à la prévention systématique par injection de c-globulines anti-D spécifiques après tout accouchement d'enfant Rh + chez une patiente Rh -, ou toute autre situation à risque d'immunisation (Tableau XVII). Cette immunisation résulte d'un contact du système immunitaire maternel avec les globules rouges fœtaux s'ils sont porteurs d'antigènes de surface différents. L'anémie fœtale progressive est entraînée par le passage transplacentaire d'anticorps maternels dirigés contre les antigènes de surface érythrocytaires fœtaux[37].

Tableau XVIII: Antigènes de surface érythrocytaires potentiellement responsables d'hémolyse chez le fœtus[23, 37]

Système Rhésus	Antigènes : C, D, E, c, e
Anticorps les plus fréquents	Anti-D, anti-c, anti-E
Système Kell	Antigènes Kell et k (cellano)
Les autres systèmes : Duffy (gènes Fya et Fyb), Kidd (gènes Jka et Jkb) et MNSs n'entraînent d'anémies fœtales qu'en situation d'association	

Il existe encore quelques patientes concernées, immunisées en cours de grossesse, le plus souvent dans le système D, mais aussi dans les systèmes c, C ou Kell, qui peuvent induire des complications similaires. La sévérité de l'anémie fœtale dépend du taux d'anticorps antiérythrocytaires présents dans le sérum maternel et de l'affinité des anticorps pour les antigènes membranaires érythrocytaires du fœtus [23].

Le dépistage des situations d'allo-immunisation est réalisé chez toute femme enceinte en début de grossesse par la recherche d'agglutinines irrégulières. Cette recherche est renouvelée chaque mois chez les femmes Rh⁻. Le risque d'immunisation est aussi corrélé au groupe Rhésus paternel, homozygote ou non, et au groupe Rh fœtal. Depuis peu, celui-ci peut

être analysé sur l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal circulant dans le sang maternel par une simple prise de sang chez la femme enceinte dès 10 semaines d'aménorrhée (SA) [37].

En cas de résultat positif, les agglutinines sont typées (en fonction des antigènes de surface) puis un test de Coombs indirect permet de doser les anticorps en valeur de dilution. Un titre supérieur à 1/8 affirme l'immunisation. Le dosage pondéral des anticorps anti-D donne une seconde indication sur la gravité de l'immunisation et le risque fœtal encouru. Le résultat est fourni en unités CHP ou en Ig/ml (= 250 UCHP). Un titre inférieur à 250 UCHP permet d'éliminer une atteinte fœtale sévère. Un taux supérieur à 750 UCHP est au contraire corrélé à un risque d'anémie sévère. L'anémie peut débiter dès le passage transplacentaire des anticorps antiérythrocytaires. Elle est bien sûr fonction du phénotype Rhésus du fœtus déterminé sur l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, ou sur l'ADN fœtal dans le liquide amniotique lors d'un prélèvement par amniocentèse[37].

Sur la base des antécédents de la patiente, le taux d'anticorps présents et le phénotype Rh fœtal, il sera établi une évaluation du risque pour la grossesse en cours et un plan de surveillance clinique, biologique et échographique. Les éléments d'appréciation ont déjà été évoqués.

La tolérance fœtale de ces anémies progressives est en général excellente et les signes échographiques sont contemporains d'anémies déjà sévères. Hormis l'échographie et les paramètres doppler, l'indice de Liley appréciant la densité optique du liquide amniotique reflétant la bilirubinémie apprécie la zone de risque fœtal.

La mise en place d'une thérapeutique par transfusion in utero permet une prise en charge prénatale de l'anémie fœtale, avec le plus souvent un résultat remarquable et une absence de séquelles, cela malgré des situations à très haut risque lors des anémies précoces et très sévères. Certaines situations sont cependant au-delà de toute ressource thérapeutique, aboutissant à une mort in utero précoce.

Enfin, ces grossesses donnent souvent lieu à des naissances légèrement prématurées, les gestes in utero restant plus délicats que les exsanguinotransfusions postnatales, la plupart des équipes préfèrent organiser une naissance dès 34-35 SA, après maturation pulmonaire fœtale par injection de corticoïdes.

La prévention de l'immunisation Rhésus repose sur l'injection de c-globulines anti-D chez une femme non immunisée dans toute situation à risque. Elle peut désormais être réservée aux grossesses des femmes porteuses de fœtus Rh +.

➤ **Maladie de Minkowski-Chauffard (sphérocytose héréditaire)**

La sphérocytose héréditaire (HS) se caractérise par la présence de sphérocytes sur le frottis du sang périphérique. La HS est l'anémie héréditaire la plus fréquente chez les personnes de descendance européenne du nord, se produisant entre 1/2500 et 5000 individus[39]. La cause la plus fréquente de HS dominante typique est la carence en ankyrine[40], suivie d'une déficience de type α -spectrine ou bande 3, avec des cas non-dominants causés par des défauts de la protéine 4.2 ou α -spectrine[41, 42]. L'instabilité de la membrane causée par ces défauts de protéines conduit à une perte de la surface de la membrane, une diminution de la déformabilité des cellules, le piégeage splénique et l'hémolyse. L'anémie est la manifestation la plus fréquente de HS chez les nouveau-nés. L'hyperbilirubinémie est également fréquente et près de la moitié des nouveau-nés avec HS deviennent jaunissants[43].

La présence de sphérocytes sur le frottis périphérique suggère le diagnostic de la sphérocytose héréditaire et le diagnostic peut être soutenu par un test de fragilité osmotique. Le test de fragilité osmotique standard est normal chez un quart des patients, ce qui rend la fragilité osmotique incubée le test de choix. Les tests de fragilité osmotique peuvent également être utilisés chez les nouveau-nés, mais il est important d'utiliser des courbes de fragilité osmotique néonatale, car les cellules de nouveau-né ont une plus grande résistance osmotique que les cellules adultes[44]. Le traitement du HS dépend de la gravité et la splénectomie peut réduire ou éliminer l'hémolyse gravement affectée Patients[45].

➤ **Déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD).**

La déficience en glucose-6-phosphatase déshydrogénase (G6PD) touche près de 400 millions de personnes[46]. C'est l'un des troubles génétiques les plus fréquents, probablement en raison de la protection des porteurs de l'infection par *Plasmodium falciparum*[47]. La carence en G6PD est le trouble le plus fréquent de la Hexose monophosphate shunt, la voie responsable de la génération de NADPH, nécessaire pour maintenir le glutathion dans son état

réduit. Les érythrocytes normaux sont capables d'augmenter considérablement leur production de NADPH en réponse au stress oxydatif[48]. Bien qu'ils soient généralement asymptomatiques en l'absence de stress oxydatif, les patients atteints sont incapables d'augmenter la production de NADPH lorsque cela est nécessaire, rendant leurs cellules rouges vulnérables à l'oxydation Les dommages et l'hémolyse. L'anémie hémolytique non cérébrale chronique se produit dans un petit sous-groupe de patients présentant une déficience de G6PD si grave qu'ils subissent une hémolyse sévère même en l'absence de stress oxydatif[46].

Dans la période néonatale, la carence en G6PD se présente le plus souvent comme une jaunisse, ce qui peut être suffisamment grave pour permettre une transfusion d'échange. Rarement, une hémolyse intra-utérine sévère a été signalée suite à une ingestion maternelle d'agents oxydatifs [49] et une hémolyse néonatale sévère a été signalée chez les nourrissons allaitant suite à l'ingestion maternelle de fèves. Il existe plusieurs tests de dépistage disponibles pour la carence en G6PD y compris Le test de décoloration du colorant, le test de réduction de la méthémoglobine et le test de fluorescence[50]. La réticulocytose observée pendant l'hémolyse peut rendre ces tests de dépistage inexacts parce que les réticulocytes ont des niveaux de G6PD plus élevés que les cellules matures et peuvent élever faussement la quantité de G6PD dans un échantillon. Les tests de dépistage sont également généralement incapables de détecter les porteurs de femmes. Un diagnostic plus définitif peut être réalisé par un dosage direct de l'activité enzymatique chez les érythrocytes. Le diagnostic moléculaire est également possible, et plus de 100 mutations ont été associées à une carence en G6PD. La majorité de ces mutations sont des petites mutations dans la région codante du gène. Il n'y a pas eu de rapports sur de grandes mutations ou suppressions de cadres de trame, ce qui suggère que la déficience totale de G6PD est incompatible avec la vie[46]. Le traitement de la carence en G6PD comprend l'évitement des agents oxydants et des soins de soutien pendant les épisodes d'hémolyse[44]. Au cours de la période néonatale, un traitement approprié de L'hyperbilirubinémie est importante par la photothérapie et la transfusion d'échange[51].

➤ Les hémoglobinopathies

✓ Les thalassémies

Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires dues à la diminution ou à l'absence de synthèse d'une des chaînes protéiques de l'hémoglobine. Ce sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. Bien qu'elles touchent essentiellement les populations du bassin méditerranéen, d'Afrique, d'Inde et d'Asie du Sud-Est, leur distribution tend à devenir mondiale du fait des mouvements de population[52].

✓ Alpha thalassémies

L'hémoglobine est une molécule tétramérique. Chez le fœtus, l'HbF constituée de deux chaînes α et de deux chaînes γ ($\alpha_2\gamma_2$) est prédominante. À partir du troisième trimestre, elle est progressivement remplacée par les formes adultes de l'hémoglobine ($A = \alpha_2\beta_2$ et $A_2 = \alpha_2\beta_2$). Ce n'est que vers le sixième mois postnatal que la formule est proche de celle de l'adulte, avec une quasi-disparition de l'HbF. Seuls les déficits en α -globine ou α -thalassémies ont une expression anténatale[37, 53].

Chez l'individu normal, le gène α est dupliqué, les deux gènes α étant présents sur le même chromosome (n° 16) à proximité l'un de l'autre. Ainsi, il y a quatre gènes α -globine dans une cellule diploïde ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Selon le nombre de gènes α inactivés, on distingue différentes formes d' α -thalassémie. L'inactivation d'un ou deux gènes ($-\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha/-\alpha$ ou $--/\alpha\alpha$) donne lieu à des formes asymptomatiques avec microcytose isolée. L'inactivation de trois gènes ($--/-\alpha$) entraîne la formation d'Hb H (β_4), c'est à dire l'homodimérisation des chaînes β en raison de l'insuffisance en chaînes α . Elle s'associe à une anémie hémolytique de gravité variable. Dans quelques cas, des anasarques fœtales et des anémies néonatales sévères ont été rapportées dans ce contexte[37, 54].

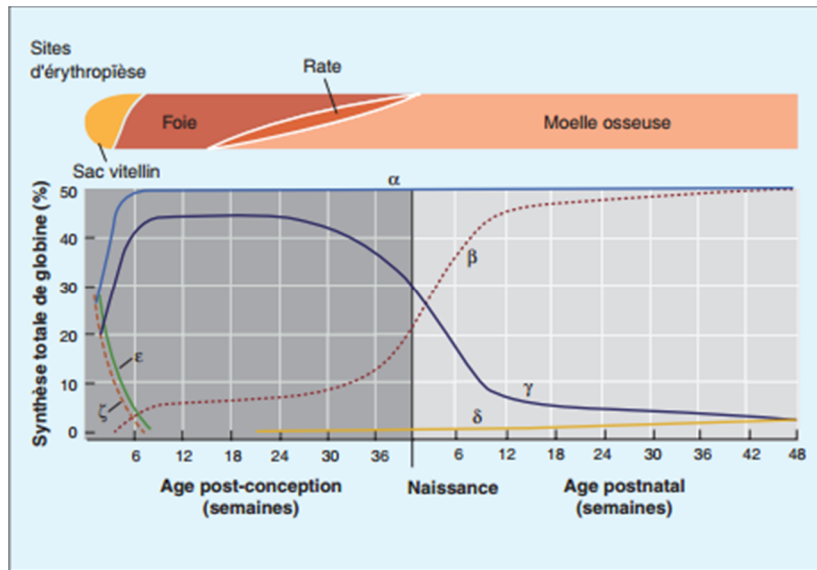


Figure 13: Sites d'érythropoïèse et expression des chaînes de globine du stade embryonnaire au stade adulte [54].

L'absence complète de chaînes α (---) ou α -thalassémie donne lieu à des tableaux sévères d'anasarque fœtale avec anémie profonde. La cause la plus fréquente d' α -thalassémie est la délétion des gènes. Environ une quinzaine de délétions ont été décrites, différant par la taille de la délétion emportant les deux gènes α -globine. Cependant, ce type de délétion est de répartition limitée au sein de la population et se retrouve habituellement dans les populations du Sud-Est asiatique[37, 52].

Les enfants porteurs d' α -thalassémie décèdent in utero entre 30 et 40 SA, ou quelques jours après la naissance, dans un contexte d'anasarque secondaire à l'anémie et à la défaillance cardiaque. Le taux d'hémoglobine est compris entre 3 et 10 g/dl avec une anisocytose, une hypochromie et des globules rouges nucléés. L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une absence complète d'HbA, A2 et F, des traces d'HbH, la présence d'hémoglobine embryonnaire (Portland f2e2) et une prédominance d'hémoglobine Bart's constituée de quatre chaînes γ (γ_4). L'absence complète de chaînes α chez le fœtus entraîne l'assemblage des chaînes γ en excès en un homotétramère. Cette hémoglobine anormale à très forte affinité pour l'oxygène entraîne une hypoxie tissulaire sévère. L'existence d'une α -thalassémie chez le fœtus est souvent à l'origine de complications obstétricales pour la mère, essentiellement à type d'hypertension artérielle, de prééclampsie, mais aussi d'hémorragies du prépartum[37].

Le diagnostic anténatal d'un enfant suspect d' α -thalassémie repose sur des données cliniques et biologiques. Sur le plan échographique, l'épaississement anormal du placenta qui précède l'atteinte cardiaque est un signe avec une bonne sensibilité vers 18 SA. Cependant, il existe des méthodes diagnostiques basées sur l'étude de l'ADN qui sont spécifiques et permettent un diagnostic plus précoce. L'utilisation de la technique d'amplification de l'ADN par polymérase chain reaction (PCR) permet de mettre en évidence les délétions des gènes α -globine sur des fragments de villosités chorales prélevés dès le premier trimestre de la grossesse. La confirmation précoce d'un diagnostic permet l'interruption précoce de la grossesse d'un enfant atteint, mais aussi la prévention des complications obstétricales maternelles[37].

✓ **beta thalassémies**

Les β -thalassémies sont les thalassémies les plus répandues dans les populations du pourtour méditerranéen et du Moyen-Orient. En conséquence, ce sont aussi les formes les plus rencontrées en France et plus généralement en Europe du Nord [52].

La classification des β -thalassémie est en fonction de la sévérité de présentation clinique chez les patients, on distingue[52] :

- La β -thalassémie mineure ou trait thalassémique est la forme observée chez le porteur sain ou hétérozygote. Elle n'a pas d'expression clinique mais est associée à des signes biologiques extrêmement constants : microcytose, pseudopolyglobulie, hypochromie et augmentation de la fraction A 2 de l'hémoglobine.

- La thalassémie majeure est la forme correspondant à l'absence totale d'HbA par défaut de chaînes β -globine. On observe une anémie profonde, d'installation progressive au cours de la première année de vie, alors que la synthèse d'HbF diminue lentement. En parallèle au défaut de production de la chaîne 13 qui est responsable de l'anémie, la synthèse de la chaîne γ ~ complémentaire persiste à son niveau normal. Cette chaîne qui ne peut s'apparier, s'accumule dans les cellules érythroblastiques et se précipite sous forme d'agrégats, entraînant des dommages membranaires et la destruction prématurée des précurseurs érythroïdes. Le diagnostic est fait rapidement devant l'anémie profonde, la splénomégalie, les caractéristiques de l'hémoграмme et la présence exclusive ou quasi exclusive d'Hb F. Il est confirmé par la présence d'un trait thalassémique chez chacun des deux parents.

– La thalassémie intermédiaire est une forme modérée de la maladie qui se déclare après la deuxième année de vie. L'anémie est de sévérité variable mais en général bien tolérée et ne nécessite pas ou peu de transfusion. La sévérité moindre est due soit à une persistance résiduelle de synthèse d'Hb A soit à une persistance d'hémoglobine fœtale qui compense l'absence d'Hb A, soit à la présence d'une α -thalassémie associée.

Le degré de sévérité des β -thalassémies dépend en premier lieu de la nature de la mutation en cause. Viennent ensuite l'environnement socio-économique et la qualité de la prise en charge médicale.

Dans les deux formes, intermédiaire ou majeure, une des principales complications survenant dans la deuxième décade est la surcharge en fer. Chez les patients non transfusés, l'absorption intestinale du fer est anormalement élevée du fait de l'hyperplasie du tissu érythroïde. Chez les patients transfusés, le tissu érythroïde étant au repos, la surcharge est constituée directement par le fer des apports transfusionnels. Les organes les plus exposés sont le cœur, le foie et les glandes endocrines. L'atteinte cardiaque est responsable de plus de 85 % des décès de thalassémiques. L'hypersplénisme est une autre complication qui survient également chez les thalassémiques majeur et intermédiaire. On posera l'indication de splénectomie devant une augmentation des besoins transfusionnels (pour le thalassémique majeur, supérieur à 220ml/kg/an de concentré érythrocytaire) et une splénomégalie. En raison du risque infectieux pneumococcique, la splénectomie est réservée aux enfants de plus de 3 ans et accompagnée d'une vaccination antipneumococcique et d'une antibiothérapie préventive par oracilline pendant les 5 premières années[52].

➤ la drépanocytose

L'anémie hémolytique chronique est une manifestation constante et précoce de la drépanocytose, maladie hématologique et rhéologique. Elle est une des conséquences directes de l'hémoglobinopathie. Le degré de l'anémie dépend principalement du génotype du syndrome drépanocytaire majeur. Cependant, pour un même génotype, comme pour toutes les manifestations de la drépanocytose, il existe une grande variabilité interindividuelle des chiffres d'hémoglobine et du risque de survenue des accidents anémiques aigus. L'anémie drépanocytaire apparaît dès l'âge de 3 mois. Elle possède certaines caractéristiques propres à

l'enfant. En effet, avant 6 ans, et la survenue de l'atrophie splénique, le pronostic vital peut être mis en jeu par la séquestration splénique massive de sang survenant chez 30% des enfants drépanocytaires homozygotes. Les épisodes infectieux banals ou spécifiques de l'asplénie fonctionnelle sont susceptibles d'entraîner une déglobulisation aiguë par hémolyse ou érythroblastopénie. Le parvovirus B19 est la première cause d'érythroblastopénie aiguë chez l'enfant drépanocytaire. Les besoins nutritionnels accrus conjoints de l'hémolyse chronique et de la croissance sont sources de carences nutritionnelles rapides. La prise en charge de l'anémie drépanocytaire repose donc sur un dépistage et un traitement symptomatique précoce tel qu'il peut être réalisé grâce au dépistage néonatal ciblé national. Elle permet une réduction très importante de la mortalité qui prédomine sur les enfants âgés de moins de 5 ans, en particulier grâce à l'éducation parentale. La transfusion globulaire est réservée aux complications aiguës graves de la maladie et à la prévention de leur récurrence. Elle est utilisée en préparation de certaines anesthésies et discutée pour les enfants à risque d'accident vasculaire cérébral. Les mesures simples éducatives, de supplémentation vitaminique et de suivi coordonné ont permis la réduction de la mortalité et de la morbidité de l'anémie drépanocytaire. Du fait de sa relative bonne tolérance, l'anémie drépanocytaire n'est pas une indication, en elle-même, aux traitements lourds tels que transfusions au long cours, hydroxyurée ou greffe de moelle [55].

1.3. Anémies centrales

Les anémies centrales sont due à un défaut au niveau de la production, elles sont plus rares chez le nouveau-né. L'étiologie à évoquer en premier lieu est l'origine infectieuse, qu'elle soit virale ou bactérienne : L'infection à parvovirus B19 anténatale peut engendrer une anémie fœtale sévère avec parfois anasarque, voire mort fœtale in utero. Parfois l'enfant naît en phase de régénération, le critère de faible réticulocytose manquant alors pour le diagnostic[35]. On citera :

– **L'anémie de Blackfan-Diamond** : est une atteinte dysérythropoïétique dont le mode de transmission n'est pas clair. Il existe des cas sporadiques et des transmissions sur le mode autosomique récessif ou dominant. L'anémie est due à une maturation anormale des précurseurs érythroïdes, probablement par insensibilité à l'érythropoïétine, mais aussi à

l'interleukine 3 et 6 dans certains cas. Elle se caractérise par une anémie macrocytaire plus ou moins profonde avec un faible taux de réticulocytes. Dans quelques cas, il existe une neutropénie et une thrombopénie. Des anomalies congénitales de la tête et des membres supérieurs sont retrouvées dans 25 % des cas. Le plus souvent, le diagnostic est posé au cours de la première année de vie, mais il existe des cas à révélation anténatale[37].

- **L'anémie de Fanconi** : est liée à une aplasie médullaire constitutionnelle. Elle se caractérise par une pancytopenie et est associée de façon inconstante à un retard de croissance, à une dysmorphie et à des malformations, en particulier du rayon radial. L'origine de cette anémie est une fragilité chromosomique inhabituelle. On observe une grande fréquence de cassures chromosomiques en présence d'agents alkylants, qui est secondaire à un défaut de réparation de l'ADN [56]. La transmission est autosomique récessive, avec plusieurs gènes candidats.

- Les maladies lysosomales se révèlent exceptionnellement en période néonatale, mais de rares cas ont été associés à des anasarques fœtales, comme la maladie de Gaucher ou la mucopolysaccharidose. Dans ce contexte, l'atteinte du système réticuloendothélial avec diminution de l'érythropoïèse est probablement à l'origine de l'anémie observée[37].

1.4. Anémie iatrogène

L'anémie iatrogène peut provenir de multiples causes non spécifiques, souvent associées les unes aux autres. Parmi ces causes on cite :

- **Les prélèvements sanguins diagnostiques** : Qualifiée d'anémie iatrogène ou d'anémie de l'investigation chronique, cette origine est dénoncée de longue date et de façon répétée, encore récemment [57, 58]. De nombreux travaux ont examiné cette question dans différentes unités de soins. C'est un sujet de préoccupation majeure en pédiatrie, tout particulièrement en néonatalogie. En médecine interne adulte, une étude canadienne a montré que le volume de sang prélevé est un facteur prédictif de baisse du taux d'hémoglobine en analyse multivariée [59]. Une étude ancillaire de celle portant sur une base de données de 17 676 infarctus du myocarde, citée précédemment[60], montre que le risque de développer une anémie (< 11 g/dL) au cours de l'hospitalisation augmente significativement de 18 % à chaque soustraction de 50 mL de sang[61]. En réanimation, les prélèvements biologiques ont

constitué une explication de premier plan à l'anémie, car ils sont habituellement larges et pluriquotidiens, surtout à la phase aiguë. Dans l'étude multicentrique européenne ABC, le volume moyen prélevé sur 24 heures est de 41 mL avec de grandes variations selon les centres[62]. Dans une étude ancienne mono-centrique, les prélèvements à visée diagnostique sont responsables de 30 % des transfusions de CGR[63]. Dans une cohorte de 155 patients hospitalisés plus de 21 jours en réanimation, le volume quotidien moyen de sang prélevé est un facteur de risque indépendant de transfusion[64]. Dans cette même étude, une augmentation apparemment faible des quantités prélevées (3,5 mL/j, intervalle de confiance à 95 % 2,4–6,8 mL/j) est associée à un doublement du risque d'être transfusé [64]. Toujours en réanimation, l'élimination préalable d'une certaine quantité de sang pour « purger » les cathéters artériel ou veineux sur lesquels sont réalisés les prélèvements sanguins, pour obtenir un échantillon non dilué, majore les spoliations sanguines iatrogènes. Le volume concerné peut représenter 25–30 % de la perte[65]. De plus, la facilité d'accès vasculaire favorise l'inflation du nombre de prescriptions d'examens biologiques de routine. Enfin, la crainte de méconnaître des anomalies biologiques cachées conduit à collecter systématiquement un grand nombre de prélèvements chez les patients en situation critique. Les méthodes modernes de dosages biologiques permettraient probablement de réduire les volumes exigés par les tubes de prélèvements, très en excès de ce qui est réellement nécessaire pour l'analyse biologique. Ainsi, la prise en compte de ces pertes inutiles contribuerait à limiter la diminution du taux d'hémoglobine[57, 58]. Toutefois, des observations cliniques et une modélisation mathématique suggèrent que d'autres facteurs jouent un rôle important dans la constitution rapide d'une anémie en réanimation [66-68].

- **Hémodilution** : La dilution d'une masse érythrocytaire fixe conduit à l'abaissement du taux d'hémoglobine. C'est la conséquence implicite d'une expansion volémique. Or, l'augmentation de la volémie est très souvent la première étape du traitement d'une insuffisance circulatoire. L'importance de la contribution de ce mécanisme iatrogène à l'anémie aiguë en réanimation est difficile à préciser et n'a pas été spécifiquement étudiée. Elle est nécessairement très variable selon les situations[66].

- **Autres pertes sanguines iatrogènes :** D'autres sources de spoliations sanguines, moins étudiées, pourraient s'ajouter aux précédentes. Les poses répétées d'accès vasculaires veineux centraux qui sont habituelles en réanimation, ainsi que les procédures d'angiographie ou d'angioembolisation peuvent être parfois sanglantes. Enfin, les techniques d'épuration extra-rénale nécessitent un abord vasculaire de plus gros calibre, potentiellement plus sanglant, mais surtout entraînent une activation de la coagulation et exposent au risque de thrombose du circuit, comme toute circulation extracorporelle. Dans ce cas, la spoliation sanguine est brutale et porte sur un volume d'environ 150–300 mL, lorsque le sang dans le circuit n'a pu être restitué à temps au patient[69].

Dans notre étude, les hémogrammes montraient que la prévalence des anémies était de 41,4%. Il s'agissait pour la plupart des cas d'une anémie très modérée, normochrome, normocytaire. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de SAWADOGO et al en COTE D'IVOIRE. Cette étude avait aussi retrouvé que la prévalence des anémies était d'ordre de 50%[70].

2. Polyglobulie

La polyglobulie est définie par l'augmentation du volume globulaire total (mesuré par méthode isotopique). La polyglobulie est dite fausse ou relative lorsque, malgré une augmentation du nombre d'hématies par microlitre, le volume globulaire total (VGT) est dans les limites de la normale. On distingue plusieurs variétés de polyglobulies vraies. Les polyglobulies secondaires sont la conséquence d'une augmentation de l'activité érythropoïétique du sérum. Cette augmentation peut être appropriée, conséquence d'une hypoxie tissulaire, ou inappropriée, le plus souvent d'origine tumorale. Les polyglobulies primitives sont la conséquence d'une prolifération érythroblastique non contrôlée par L'EPO, cette prolifération qui touche aussi les lignées granuleuses et mégacaryocytaires est la conséquence d'une anomalie touchant une cellule souche. On distingue deux classes [71] :

- **La polyglobulie de Vaquez :** est une polyglobulie primitive et acquise. C'est la conséquence d'une mutation d'une cellule souche hématopoïétique multipotente qui aboutit à une prolifération clonale prédominant sur la lignée érythroblastique[71]. L'élément caractéristique de la polyglobulie de Vaquez est la croissance bien démontrée in vitro des progéniteurs érythroïdes en l'absence d'ajout d'EPO [72]. La très grande majorité des cas est

sporadique mais plusieurs cas familiaux ont été rapportés, faisant suggérer la possibilité, dans certaines familles, d'une anomalie héréditaire. Dans ces familles, il semble que la transmission se fasse sur un mode autosomique dominant[73]. Alors que la polyglobulie de Vaquez classique affecte préférentiellement les adultes dans la cinquième ou sixième décennie, la survenue des cas de la maladie d'origine familiale peut se faire aussi bien dans l'enfance que chez l'adulte[74].

- **les polyglobulies primitives familiales, héréditaires** : La transmission se fait sur un mode autosomale dominant avec quelques formes sporadiques. Un des mécanismes démontré pour expliquer la polyglobulie consiste en une mutation du gène du récepteur de l'EPO, la première mutation de ce gène a été découvert en 1993 [72]. L'étude de ces familles, très rares, a permis d'identifier récemment plusieurs variétés de mutations du gène codant pour le récepteur de l'EPO. Les conséquences de ces mutations sur la fonction du récepteur ne sont pas encore parfaitement élucidées.

Le diagnostic de polyglobulie est très souvent évoqué devant le résultat d'un hémogramme demandé à titre systématique ou l'occasion d'une affection intercurrente. Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont[71] :

- une érythrose cutanée prédominant sur les régions découvertes, une érythrose des muqueuses.
- des troubles neurologiques liés à l'hyperviscosité : céphalées, vertiges, paresthésies, signes déficitaires parfois transitoires. Certains signes cliniques lorsqu'ils existent, associés à une suspicion de polyglobulie, font d'emblée évoquer la maladie de Vaquez :
- un prurit déclenché par le contact avec l'eau chaude, parfois intense et très gênant.
- une splénomégalie.

Le diagnostic de polyglobulie est suspecté sur les données érythrocytaires de l'hémogramme, devant un taux d'hémoglobine supérieur à 17 g/dl, un hématocrite supérieur à 50 % chez l'homme, un taux d'hémoglobine supérieur à 16 g, un hématocrite supérieur à 45 % chez la femme et un taux d'hémoglobine supérieur à 19,8 g/dl, un hématocrite supérieur à 60 % chez le nouveau-né . Ces chiffres doivent être interprétés en tenant compte d'éventuelles variations du volume plasmatique. La réalité de la polyglobulie est d'autant plus probable que l'hématocrite est plus élevé, ainsi la probabilité d'existence d'une polyglobulie vraie est de 99

% pour un hémocrite à 60 % chez l'homme, 53 % chez la femme, alors qu'elle est de 30 % pour un hémocrite à 52 % chez l'homme et 47 % chez la femme [71].

Affirmer la polyglobulie nécessite donc très souvent la mesure isotopique du volume globulaire total (VGT). La polyglobulie vraie est habituellement définie par un VGT supérieur 36 ml/kg chez l'homme, 32 ml/kg chez la femme. Ces résultats peuvent aussi être exprimés en les comparant à des valeurs théoriques pour des sujets de même poids et de même taille. La polyglobulie vraie est alors affirmée devant un VGT dépassant de plus de 20 % le VGT théorique. Si le diagnostic de polyglobulie est habituellement évoqué devant une élévation des taux d'hémoglobine et d'hémocrite, des taux normaux peuvent cacher d'authentiques polyglobulies, du fait d'une augmentation du volume plasmatique responsable d'une hémodilution. Une mesure isotopique de la masse sanguine et du volume globulaire total doit donc être demandée dans certaines circonstances telles qu'une thrombose des veines portes ou sus-hépatiques, en présence d'une augmentation inexplicée des polynucléaires et/ou des plaquettes associée à une splénomégalie, mais aussi devant toute Thrombocytose sans étiologie évidente, l'augmentation du chiffre des plaquettes pouvant être la première manifestation d'une authentique maladie de Vaquez. Une publication récente rapporte dans une série de 103 maladies de Vaquez, 18 patients chez qui le diagnostic a été affirmé malgré des taux d'hémoglobine et d'hémocrite strictement normaux. En présence d'une augmentation du nombre d'hématies, il est souvent facile d'écarter l'hypothèse d'une vraie polyglobulie en tenant compte de l'ensemble des données de l'héogramme et du contexte clinique[71, 72].

3. Thrombopénies néonatales

La thrombopénie est un problème fréquent en période néonatale. Son incidence est estimée à 0,8–4 % chez le nouveau-né à terme sain et à 20 % chez les nouveau-nés admis en unité de réanimation[75]. La thrombopénie sévère ($< 50\,000/\text{mm}^3$) est rare et concerne 0,12 % des nouveau-nés. Dans notre étude, les résultats trouvés sont proches des données de la littérature dont 26,1% des nouveau-nés à terme présentaient une thrombopénie néonatale. L'étude de SAWADOGO et al en COTE D'IVOIRE avait retrouvé une valeur plus élevée que celle de la littérature[70].

Le risque hémorragique devient important avec un taux de plaquettes inférieur à $100\,000\text{ mm}^3$ et un danger avec un taux inférieur à $30\,000/\text{mm}^3$. La gravité est liée au risque d'hémorragie intracrânienne. 29 de nos nouveau-nés avec une prévalence de 26.1% présentant une thrombopénie associée dans la majorité à l'ictère néonatal. Les causes sont très diverses mais en pratique, il existe trois situations différentes : elle peut être attendue du fait de la pathologie maternelle (toxémie, lupus érythémateux aigu disséminé, purpura thrombopénique idiopathique, etc.). Elle peut être de découverte fortuite d'où la nécessité de rechercher toujours une allo-immunisation maternofoetale par le groupage plaquettaire des deux géniteurs en sachant que l'incompatibilité la plus fréquente concerne le groupe H-PA1 et enfin elle peut être symptomatique quand elle est associée à un contexte qui oriente vers une infection ou à un retard de croissance intra-utérine sévère. Mais près de 20 % des thrombopénies restent isolées et inexplicables [75].

La thrombopénie néonatale est observée lors des infections néonatales, elle est consécutive soit à une CIVD, soit à une action toxique directe des germes sur les plaquettes, soit à une lésion endothéliale bactérienne responsable secondairement d'une adhésion plaquettaire, ces divers mécanismes pouvant d'ailleurs être intriqués (31). Du même, pour notre étude, la thrombopénie est observée essentiellement chez les nouveau-nés à terme souffrant d'un ictère néonatal, suivie des cas souffrant des infections néonatales, essentiellement pour les infections urinaires.

4. Thrombocytose

La Thrombocytose est une anomalie fréquente dont la découverte implique une conduite diagnostique bien codifiée. Sur le plan biologique, la thrombocytose est installée quand le nombre des plaquettes dépasse $400\,000/\mu\text{l}$ [76]. La limite de $450\,000/\mu\text{l}$ est généralement revue à la hausse chez l'enfant de moins de 11 ans et chez le nouveau-né chez qui le taux de plaquettes a physiologiquement tendance à être supérieur à $500\,000/\mu\text{l}$ [77]. Les principaux cadres étiologiques de la thrombocytose sont les thrombocytoses secondaires, les thrombocytoses familiales et les thrombocytoses clonales. Ces dernières présentent la particularité évolutive d'être pourvoyeuses de complications thrombotiques et hémorragiques fréquentes et déterminantes sur les plans thérapeutiques et pronostiques[78].

➤ **Thrombocytoses réactionnelles ou secondaires**

Les thrombocytoses réactionnelles sont nettement plus fréquentes que les autres causes de thrombocytose. Les causes les plus fréquentes de thrombocytose secondaire sont les infections, l'inflammation, la carence martiale, l'hyposplénisme, l'hémolyse, les néoplasies ainsi que toutes les situations de stress en rapport avec les affections en phase aiguë quel que soit leur cadre nosologique. La thrombocytose est habituellement transitoire dans les situations d'infection, d'inflammation aiguë, de réversion d'une situation de myélosuppression passagère, après traitement d'une thrombopénie carencielle ou encore suite à des exercices intenses. Elle est, en revanche, le plus souvent soutenue dans les inflammations chroniques, les néoplasies, les hémolyses chroniques, les carences martiales et dans les états d'asplénie chirurgicale ou fonctionnelle durables[79].

Chez l'enfant, le profil étiologique des thrombocytoses secondaires est dominé par les infections virales et bactériennes, la thalassémie et les tumeurs alors que chez l'adulte, il s'agit essentiellement des infections, des inflammations, des néoplasies et de la carence martiale qui représentent plus de 75 % des causes dans certaines études[78].

➤ **Thrombocytoses familiales**

La thrombocytose familiale était initialement considérée comme étant une affection autosomique dominante avec des mutations entraînant un gain de fonction du gène de la thrombopoïétine et une élévation de sa production. Récemment, d'autres anomalies génétiques ont été décrites, impliquant d'autres mécanismes dont le plus connu actuellement est un défaut d'inhibition de la transcription avec un excès d'activité de l'ARN messager. Des cas de thrombocytose familiale sans élévation de la thrombopoïétine ont été également rapportés. Ces nouvelles identifications font des thrombocytoses familiales un groupe génétique de plus en plus hétérogène et aux limites nosologiques de plus en plus floues, notamment avec les thrombocytoses clonales.

De plus, certaines thrombocytoses familiales, à la différence des thrombocytoses réactionnelles et au même titre que les thrombocytoses clonales, ont un risque accru de complications vasculaires thrombo-hémorragiques et il n'est de ce fait pas exclu que ces formes correspondraient beaucoup plus à des formes familiales de thrombocytémie essentielle qu'à des thrombocytoses familiales authentiques [80-82].

➤ **Thrombocytoses clonales**

Elles sont dues à des anomalies des cellules souches multipotentes. Il s'agit essentiellement des syndromes myéloprolifératifs (SMP), mais aussi de certains syndromes myélodysplasiques myéloprolifératifs (SMD/SMP) et de certains syndromes myélodysplasiques (SMD), notamment le syndrome 5q- [78].

5. Thrombopathie

Les thrombopathies constituent un ensemble de pathologies acquises ou héréditaires lié à une ou plusieurs anomalie(s) fonctionnelle(s) des plaquettes sanguines encore appelées thrombocytes.

➤ **Thrombopathies acquises**

Les atteintes acquises sont de loin les plus fréquentes. Elles sont bien souvent découvertes de manière fortuite. Elles sont ainsi évoquées soit devant l'absence d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, signalés lors de l'interrogatoire, soit face au caractère récent de la symptomatologie fonctionnelle. Ces anomalies sont secondaires à une prise médicamenteuse ou à une pathologie. Dans les thrombopathies acquises médicamenteuses, de nombreuses substances interfèrent avec les fonctions plaquettaires et causent des dysfonctionnements à ce niveau notamment les antithrombotiques, l'aspirine, les autres AINS... Il est important de préciser que la liste des thrombopathies iatrogènes est non exhaustive. Tout comme les médicamenteuses, les thrombopathies acquises liées à des pathologies, sont rencontrées dans de nombreuses maladies spécifiques ou non de la lignée plaquettaire (insuffisance rénale, les hépatites, les cirrhoses, les maladies auto-immunes ... [83].

➤ **Thrombopathies constitutionnelles**

Les thrombopathies constitutionnelles sont des pathologies liées à une ou plusieurs anomalie(s) fonctionnelle(s) des plaquettes sanguines qui jouent un rôle primordial dans l'hémostase. Leur participation requiert l'intégralité de leurs diverses fonctions [83]. Ces anomalies plaquettaires constitutionnelles sont à l'origine de pathologies relativement rares, causes de saignements cliniques d'intensité variable. Ces pathologies héréditaires de la lignée

mégacaryocytaire, qui touchent parfois également d'autres lignées cellulaires, sont repérées par des signes cliniques non spécifiques (saignement) s'accompagnant d'anomalies des fonctions plaquettaires. Ces défauts plaquettaires concernent les processus d'adhésion et d'agrégation plaquettaire, la genèse ou la sécrétion de granules, l'activité procoagulante des plaquettes ou encore les récepteurs de surface et/ou la signalisation intra plaquettaire. La caractérisation de certaines thrombopathies constitutionnelles a permis de mieux comprendre les mécanismes de production et d'activation des plaquettes sanguines et a été une source d'inspiration pour le développement de certaines stratégies antithrombotiques actuelles [84].

Les thrombopathies constitutionnelles sont classées en [85] :

- anomalies de l'adhésion au subendothélium.
 - syndrome de Bernard-Soulier.
 - Thrombopathie pseudo von Willebrand IIb.
 - trouble de réactivité vis-à-vis du collagène.
- anomalies de l'activation plaquettaire
 - anomalies des flux calciques intracellulaires.
- anomalies de sécrétion.
 - anomalie de sécrétion de l'ADP (déficit en granules denses).
 - anomalie de sécrétion de protéines adhésives (déficit en granules alpha).
- anomalies du métabolisme des prostaglandines.
- anomalies de l'agrégation.
- anomalies de l'interaction plaquette-coagulation plasmatique.

Les altérations fonctionnelles plaquettaires sont responsables de troubles hémorragiques surtout si elles perturbent les relations des plaquettes avec les autres partenaires du pool vasculaire et si elles sont combinées à une comorbidité hémorragique avec un terrain particulièrement fragile. Le syndrome hémorragique clinique est de sévérité variable et typiquement cutanéomuqueux, avec du purpura, des ecchymoses faciles ou des hémorragies survenant spontanément, après un traumatisme minime ou une intervention chirurgicale. Il peut aussi s'agir de ménométrorragies, de gingivorragies prolongées au brossage ou d'épistaxis à bascule récidivantes et beaucoup plus rarement d'hématomes[86].

L'interrogatoire orienté devra caractériser le type de manifestation hémorragique, sa nature et sa fréquence, déterminer le mécanisme spontané ou provoqué, apprécier la sévérité du syndrome hémorragique et le retentissement global de cette atteinte de l'hémostase.

Dans notre étude, les résultats trouvés sont proche des données de la littérature dont 26.1% des nouveau-nés à terme présentaient une thrombopénie néonatale et 12.6% une thrombocytose.

6. Hyperleucocytose

Chez le nouveau-né à terme, le taux de globules blancs se situe entre 8,5 et 30 G/L à la naissance. Il diminue pour atteindre en moyenne 10,7 G/L (intervalle entre 6 et 17 G/L) à la fin de la première semaine et garde ensuite des valeurs légèrement supérieures à celles de l'adulte jusqu'à l'âge de 6 ans. Il convient de rappeler les variations importantes du nombre de leucocytes d'un jour à l'autre chez le même enfant. Des variations dues aux rythmes circadiens biologiques qui affectent toutes les populations leucocytaires ont été mises en évidence chez l'adulte et pourraient également participer à ces variations rapides chez l'enfant[1]. L'hyperleucocytose est une augmentation du nombre de globules blancs circulants (> 30 G/L)[1, 87].

Une hyperleucocytose est fréquemment observée et s'accompagne typiquement d'une neutrophilie. L'augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles peut être due à une augmentation de leur production médullaire ou à un relargage accéléré de la moelle osseuse ou du pool démarginé des cellules intravasculaires. À l'exception de certaines hémopathies et de certains traitements (comme les corticostéroïdes, le lithium), la neutrophilie peut être due à une inflammation systémique, une nécrose tissulaire ou au stress. Elle est ainsi associée aux infections bactériennes ou fongiques, aux néoplasies, aux pathologies traumatiques et plus généralement à toutes les situations entraînant un stress. Une élévation marquée des leucocytes peut être occasionnellement observée dans des situations cliniques diverses. Ces « hyperleucocytoses extrêmes » ou « réactions leucémoïdes » sont souvent associées à un pronostic sombre[88].

Du même, L'hyperleucocytose est peut être due à une anomalie constitutionnelle ou acquise induite par plusieurs facteurs notamment [4] :

- Stress quel qu'en soit le type.
- Infections
- tabagisme
- maladies systémiques (surtout maladie de Still).
- nécroses tissulaires, par exemple infarctus du myocarde, infarctus pulmonaire.
- acidoses d'origine diverse, par exemple diabète néphrogénique.
- médicaments, toxiques chimiques, par exemple : nicotine, barbituriques, *corticoïdes*, lithium, epinephrine, streptomycine, digitaliques, sulfonamides.

7. Leucopénie

La leucopénie est caractérisée par une déficience du taux d'un type de cellules sanguines circulantes : les leucocytes. Très souvent cette leucopénie est due à un déficit des polynucléaires neutrophiles : la neutropénie[4] . La constatation d'une neutropénie n'est pas un événement rare en pédiatrie. Elle se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1 000/mm³ entre l'âge de 2 et 12 mois et en dessous de 1 500/mm³ au-delà de un an. Seules les neutropénies sévères chroniques requièrent la réalisation d'un myélogramme. Elles se révèlent le plus souvent tôt dans la vie et se différencient en neutropénies constitutionnelles soit liées à une pathologie génétique complexe soit primitives ou en neutropénies acquises le plus souvent d'origine immune constitue la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant, toxique ou infectieuse[89, 90].

Les enfants atteints d'une neutropénie sont exposés à des infections bactériennes et mycotiques majeures. En période néonatale, la neutropénie doit avant tout faire évoquer une infection bactérienne grave, mais il existe d'autres étiologies, parmi lesquelles la neutropénie liée à une hypertension maternelle et la neutropénie allo-immune, liée à la présence chez la mère d'un anticorps dirigé contre un antigène des polynucléaires de l'enfant. À l'âge adulte, la très grande majorité des neutropénies sont liées à une infection, à une cause iatrogène, à une hémopathie ou à une pathologie auto-immune associée. Il est cependant décrit une entité apparemment isolée et acquise dite neutropénie idiopathique. La prévention des infections

chez les patients atteints de neutropénie chronique fait appel d'une part à l'antibiothérapie prophylactique qui repose avant tout sur l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim et d'autre part sur les facteurs de croissance hématopoïétiques, principalement le granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). La tolérance au G-CSF est habituellement bonne, mais des effets secondaires sont possibles (douleurs osseuses, thrombopénie, glomérulonéphrite, vascularite). L'exposition à des doses importantes de G-CSF au long cours semble augmenter le risque leucémique associé aux neutropénies constitutionnelles les plus sévères, en particulier la neutropénie congénitale sévère[90].

Notre étude a montré une perturbation importante chez la population d'étude dont 40.55% des cas présentaient une leucopénie et 9.9% des cas d'hyperleucocytose. L'étude de SAWADOGO et al en COTE D'IVOIRE avait montré un taux plus élevé des polynucléaires et éosinophiles[70].

III. Etiologie

L'ictère néonatal (36%), les infections néonatales (24.3%) et la détresse respiratoire (12.6%), l'asphyxie (6.3%) et l'atrésie de l'œsophage ont été les premiers motifs d'hospitalisation des 111 nouveau-nés à terme constituant notre échantillon. Dans cette partie, nous allons suffire de parler uniquement de pathologies les plus répondues :

1. Ictère néonatal

L'ictère est une coloration jaune de téguments, correspond à l'accumulation de la bilirubine au niveau cutané. Il est le reflet de l'augmentation de la bilirubine dans le sang. Il apparaît à partir d'un taux de bilirubine de 50-70 $\mu\text{mol/l}$, ce taux peut être toxique notamment sur le système nerveux central lorsqu'il dépasse un seuil fixé arbitrairement à 350 $\mu\text{mol/l}$ pour un enfant de poids de naissance $> 2\text{kg}500$ et à 10% du poids du corps pour un enfant de poids de naissance $< 2\text{kg}500$ [91].

La survenue d'un ictère est fréquente en médecine néonatale. Près de 6 nouveau-nés sur 10 sont concernés[92]. Il s'agit le plus souvent d'une situation physiologique liée à l'immaturité des fonctions hépatiques de conjugaison de la bilirubine. Parfois, l'ictère révèle une pathologie constitutionnelle du globule rouge à expression néonatale (a-thalassémie, microsphérocytose héréditaire, déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase, déficit en pyruvate kinase pour les plus fréquents) ou une anomalie congénitale du métabolisme de la bilirubine comme la maladie de Gilbert. Plus rarement ces ictères sont secondaires à une pathologie hépatobiliaire (ictère à bilirubine conjuguée des atrésies ou malformations des voies biliaires). Les ictères secondaires, le plus souvent mixtes, sont liés à une pathologie infectieuse ou à un dysfonctionnement thyroïdien[92].

Deux grandes variétés d'ictère sont observées au cours de la période néonatale : les ictères liés à une hyperbilirubinémie non conjuguée et ceux liés à une hyperbilirubinémie conjuguée, ces derniers se discutant dans le cadre des cholestases[93].

1.1. Ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée

Les ictères par hyperbilirubinémie non conjuguée (HBNC) sont de loin les plus fréquents. Leur survenue est directement liée aux particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né[93].

La classification des HBNC s'intègre dans deux cadres : celui **des HBNC précoces**, plus ou moins intenses, qui posent le grave problème du risque éventuel d'une encéphalopathie bilirubinique ou ictère nucléaire et celui **des HBNC prolongées** au-delà du 10^e jour de vie dont certaines variétés sont également susceptibles de se compliquer sur le plan neurologique. Rappelons à cet égard que c'est l'éventuelle fraction de BNC excédant les possibilités de liaison avec l'albumine plasmatique qui, liposoluble et non hydrosoluble, se fixe sur les membranes et tissus riches en graisses : le risque d'atteinte neurologique est donc majeur en cas d'HBNC intense et/ou d'hypo-albuminémie ainsi que chez les nouveau-nés hypoxiques, en acidose, recevant ou non des médicaments susceptibles de déplacer la BNC de sa liaison avec l'albumine[93].

- **HBNC précoces**

- **Ictère simple du nouveau-né**

L'ictère simple du nouveau-né à terme apparaît vers le 2^e ou 3^e jour de vie, reste isolé, d'intensité modérée et disparaît peu après que les urines initialement incolores deviennent normalement colorées, c'est-à-dire vers le 4^e-5^e jour de vie, il a disparu vers le 10^e jour de vie. Il s'observe chez 30 % à 50 % des nouveau-nés normaux, son mécanisme est certainement plurifactoriel, en grande partie sous la dépendance de la mise en place des processus de conjugaison de la BNC[93].

- **HBNC et hémolyse**

Les HBNC en rapport avec une hémolyse sont redoutables. Elles sont souvent précoces apparaissant dès le 1^{er} jour de vie (tout ictère du 1^{er} jour de vie est « pathologique », ce qui ne signifie pas qu'un ictère apparu plus tardivement ne le soit pas). L'HBNC est elle-même redoutable avec son risque cérébral et/ou du fait de manifestations associées (anémie, troubles de la coagulation) ou du fait de la cause de l'hémolyse (infection). L'hémolyse, compensée ou non, c'est-à-dire sans ou avec anémie, s'accompagne habituellement d'une hépatosplénomégalie, parfois d'œdèmes, d'épanchement des séreuses et toujours de signes périphériques de régénération (érythroblastose).

Les infections responsables d'une hémolyse néonatale peuvent être bactériennes, réclamant un traitement d'urgence, ou non bactériennes, dans ce dernier cas, elles s'inscrivent dans le cadre d'une embryofetopathie ou d'une fetopathie (rubéole, syphilis, maladie des inclusions cytomégalliques, toxoplasmose, herpès,...) : certaines de ces situations peuvent être responsables d'une hépatite aiguë associant à l'HBNC une cholestase responsable d'une hyperbilirubinémie conjuguée (HBC).

Les hémolyses de mécanisme immunologique sont dominées par les incompatibilités de groupe sanguin entre la mère et son enfant.

Dans le système Rhésus : ictère intense associé à une anémie, une hépatosplénomégalie ou parfois une anasarque foetoplacentaire.

Dans le système ABO : ictère parfois présent chez le 1er nouveau-né, en général sans anémie associée, du moins pendant les premiers jours. Dans les autres systèmes (Kell, Duffy, etc.) et ressemblant alors à l'incompatibilité Rhésus y compris en ce qui concerne la positivité du test de Coombs direct chez l'enfant.

Les hémolyses constitutionnelles, plus rares, doivent être recherchées dès qu'une hémolyse néonatale ne fait pas la preuve de son origine. Il peut s'agir d'une sphérocytose héréditaire (la moitié d'entre elles se révèlent à la période néonatale) qui se transmet sur le mode dominant ou autosomique récessif en cas d'anomalie du cytosquelette érythrocytaire avec ou sans anomalie de la spectrine. Il peut s'agir de déficits enzymatiques exceptionnels du globule rouge comme le déficit en pyruvate kinase ou moins rares comme le déficit récessif lié au sexe en G6PD[93].

➤ **HBNC prolongées**

On range dans ce cadre toutes les HBNC se prolongeant au-delà du 10e jour de vie chez l'enfant né à terme.

Parmi les ictères prolongés, on distingue d'un point de vue physiopathologique trois catégories :

- **les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine** : Une hémolyse néonatale sévère peut durer au-delà du 10ème jour de vie et être à l'origine d'un ictère. Il en est de même pour la résorption de céphalhématomes ou d'hématomes liés à un traumatisme obstétrical : dans ces situations, un ictère prolongé n'est pas exceptionnel.

- les ictères liés à un déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine : Dans cette catégorie, il faut ranger l'ictère au lait de mère et l'hypothyroïdie congénitale.

L'ictère au lait de mère survient chez environ 2 à 3 % des enfants allaités[94]. Il apparaît vers le 5 ou 6^{ème} jour de vie ou prolonge un ictère simple. Il s'agit d'un ictère modéré et totalement isolé, tant cliniquement que biologiquement. L'ictère persiste plusieurs semaines, tant que l'enfant est nourri par sa mère. Il disparaît en quelques jours si l'allaitement est interrompu. Les pratiques anciennes faites du chauffage du lait maternel à 56° C pendant 10 mn doivent être abandonnées. En effet, le caractère totalement bénin de l'ictère au lait de mère doit faire préférer la poursuite de l'allaitement une fois le diagnostic établi avec certitude, à toute mesure thérapeutique sans intérêt. Cet ictère survient d'autant plus volontiers que la mère a eu une montée laiteuse précoce et abondante. Il semblerait que cette montée laiteuse précoce et abondante pourrait favoriser la présence, au sein du lait, de grandes quantités de lipoprotéines lipases, à l'origine d'une libération accrue d'acides gras : ces derniers seraient capables, in vivo, d'inhiber la glucuroconjugaison de la bilirubine[94].

L'hypothyroïdie congénitale a une incidence d'environ 1 enfant sur 4000 dans notre pays 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. L'ictère pourrait être lié à un retard de maturation de l'activité de la bilirubine uridine-diphosphate-glucuronosyl-transférase (BGT) [94].

- les ictères liés à un déficit constitutionnel et permanent de la Glucuroconjugaison de la bilirubine : Dans ce groupe d'ictère figurent deux maladies : 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 un variant de la normale qu'une vraie anomalie, la maladie de Crigler-Najjar est une maladie sévère au traitement lourd.

❖ **Maladie de Gilbert**

Cette affection est fréquente et totalement bénigne [95]. Elle constitue plus une variante de la normale qu'une véritable maladie. 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. Elle se manifeste habituellement, surtout chez l'adolescent par des épisodes ictériques souvent déclenchés par un stress, une infection, ou un jeûne 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 TA au sein du promoteur du gène codant pour la BGT[96]. A l'opposé, en Asie, l'insertion du di-nucléotide TA 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 [97]. Ainsi, bien que cliniquement et biochimiquement identiques, il semble exister, au plan moléculaire, deux maladies de Gilbert selon l'origine géographique des populations[94].

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 habituels. 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. 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. Il faut également rappeler ici la grande fréquence des homozygotes pour insertion du di-nucléotide TA dans notre pays puisque, dans une étude portant sur 100 sujets normaux volontaires, nous avons retrouvé 14 % d'homozygotes (résultats personnels)[94].

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].

❖ **Maladie de Crigler-Najjar**

La maladie de Crigler-Najjar est une affection exceptionnelle qui touche environ 1 enfant 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, exsanguino-transfusions. Le risque d'ictère nucléaire est majeur chez les enfants atteints de cette maladie. Ultérieurement, ces enfants 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 l'enfant à l'abri des complications neurologiques potentielles. A l'opposé, les enfants ayant une maladie de Crigler-Najjar de type I doivent être maintenus sous photothérapie quotidienne (10 à 12 heures par jour) à l'hôpital puis à la maison.

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 [29-32]. Il existe, pour la maladie de Crigler-Najjar de type I, des effets fondateurs dans certaines populations (Portugal, Tunisie, Sardaigne). La biologie moléculaire est le seul moyen de réaliser au cas par cas le diagnostic prénatal de la maladie de Crigler-Najjar[99].

A ce jour, le seul traitement radical de la maladie de Crigler-Najjar de type I est la transplantation hépatique. L'existence d'un modèle animal, le rat Gunn, permet à certaines équipes de mener des travaux visant à mettre au point d'autres modalités thérapeutiques. En effet, la maladie de Crigler-Najjar de type I serait une bonne candidate à la thérapie génique puisque, si l'on arrive à transformer un déficit total de l'activité de la BGT en un déficit partiel, la vie des enfants en est transformée[100].

1.2. Ictères à bilirubine conjuguée ou mixte avec prédominance de bilirubine conjuguée

Ces types d'ictères sont plus rares puisqu'ils représentent moins de 1% des ictères du nouveau-né. Néanmoins ils sont toujours pathologiques et doivent faire l'objet d'une exploration spécialisée en hépatologie pédiatrique. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic étiologique et la sanction est soit chirurgicale soit métabolique[101].

Dans notre étude, 40 nouveau-nés à terme parmi 111 sont atteints d'INN avec un pourcentage de 36%. La perturbation de l'hémogramme chez ces 40 nouveau-nés révèle une atteinte de la lignée érythrocytaire avec une anémie chez 16.2% parmi ces 40 cas, une polyglobulie chez 4.5%. Une atteinte de la lignée leucocytaire avec une leucopénie chez 15.3%, et une hyperleucocytose d'ordre de 3.6%. Et une atteinte de la lignée plaquettaire d'ordre de 7.3% de thrombopénie et 3.6% de thrombocytose. Nos résultats étaient largement inférieurs à ceux de la littérature (la prévalence de l'ictère chez les nouveau nés à terme sains était d'ordre de 60%[102]).

Les infections néonatales

L'infection néonatale demeure une pathologie préoccupante par sa fréquence et sa gravité. Sa fréquence est estimée à 2 à 3 % des naissances vivantes. Sa gravité est liée à l'immuno-incompétence du nouveau-né et au risque de mortalité qui est de l'ordre de 10 à 30 % selon les séries. Son diagnostic est de difficulté variable mettant en valeur l'importance du bilan paraclinique, en particulier les prélèvements bactériologiques. Le traitement repose sur une antibiothérapie adaptée à la sensibilité des germes responsables associée au traitement symptomatique[103].

1.1. Infection maternofoetale

Les infections materno-fœtales sont fréquentes et posent de délicats problèmes de diagnostic et de conduite thérapeutique. Leur incidence est de l'ordre de 0,6 à 1‰ naissances[103]. Différents virus, bactéries et parasites peuvent être transmis d'une femme enceinte à son fœtus, et être à l'origine (selon l'agent responsable et la période de contamination) : d'un avortement spontané, d'une embryopathie (malformation congénitale),

de pathologies fœtales, d'atteintes du nouveau-né (naissance d'un enfant mort-né ou maladie néonatale clinique), ou avoir des conséquences post-natales différées de quelques mois à quelques années alors que l'infection était inapparente à la naissance. Le retentissement embryo-fœtal d'une infection verticale est variable selon le micro-organisme en cause, mais également selon le terme de la grossesse où survient l'infection[104].

Les circonstances du diagnostic de l'infection maternelle et/ou fœtale sont variables selon l'agent infectieux : dépistage systématique obligatoire ou recommandé, constatation de signes cliniques maternels évocateurs ou d'anomalies échographiques. Parmi ces agent infectieux: la syphilis, la toxoplasmose, la rubéole, la varicelle, l'hépatite B et les infections à cytomégalo virus (CMV) et à parvovirus B19[105].

1.2. Infection postnatale

Elles sont représentées par les infections d'origine non hospitalières survenant entre le 6^{ème}, 7^{ème} ou 8^{ème} jour de vie et la fin du 1^{er} mois, cette période est parfois étendue au 2^{ème} mois de vie. Elles sont la conséquence d'une contamination postnatale et recouvrent quatre entités très différentes dont l'association habituelle avec les infections nosocomiales rend difficile la connaissance exacte de l'incidence qui est estimée à 1 à 2% des naissances. Ce sont les infections secondaires a une contamination in utero mais a expression symptomatique retardée, les infections acquises au cours de la naissance à partir d'une contamination de la flore cervicovaginale, les infections acquises au retour à domicile et les infections révélatrices d'une pathologie sous-jacente.

Au plan théorique, les trois types de contamination sont possibles. Toutefois, elles correspondent le plus souvent à une contamination par les sécrétions cervicovaginale ou par les exosysternes (main, environnement) écologiques, que ce soit en salle de naissance, en maternité ou au domicile[106].

1.3. Infections nosocomiales

Les infections nosocomiales sont des infections bactériennes, virales ou fongiques qui sont contractées au cours d'une hospitalisation et qui se manifestent cliniquement 48 heures après l'admission. En raison de leur fréquence et de leurs conséquences, elles représentent un réel problème dans les unités de soins intensifs et de néonatalogie. Ces infections ont vu leur

incidence croître en raison de l'extension des procédures invasives diagnostiques et thérapeutiques. La multirésistante problématique des germes, le taux élevé de mortalité imposent désormais une prévention soutenue, notamment par la maîtrise des facteurs de risque[107].

Ces infections en période néonatale se développent chez un enfant âgé de plus de 2 jours, généralement hospitalisé en unité de soins intensifs mais, parfois, en pédiatrie néonatale ou dans une maternité.

Les bactéries sont le plus souvent en cause, notamment *Staphylococcus epidermis* et *Staphylococcus aureus* qui prédominent. Cependant, les infections fongiques systémiques sont de plus en plus fréquemment observées chez les grands prématurés hospitalisés en unité de soins intensifs. Les infections nosocomiales d'origine virale sont plus fréquentes en néonatalogie et en pédiatrie qu'en réanimation. Les principaux agents responsables sont le virus syncytial respiratoire (VRS), les rotavirus et les adénovirus. De nombreux aspects épidémiologiques les distinguent des infections nosocomiales bactériennes et fongiques [108].

1.4. Sepsis

La sepsis est un syndrome clinique résultant d'une réponse inflammatoire systémique face à une infection. Elle se caractérise par une cascade pro-inflammatoire généralisée qui peut entraîner une lésion tissulaire généralisée. Elle englobe un spectre clinique de gravité, y compris une septicémie sévère, un choc septique et la défaillance de plusieurs organes. La septicémie est la principale cause de morbidité et de mortalité chez les enfants dans le monde [109].

L'une des situations cliniques les plus importantes qui provoquent une septicémie et un choc septique est la bactériémie. Les bactéries doivent passer à travers la barrière cutanée ou muqueuse pour que la bactériémie ait lieu. La pathogenèse de la bactériémie est étroitement associée à l'autodéfense de l'hôte et aux caractéristiques de la bactérie. Des organismes tels que *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* et *Haemophilus influenzae* type b, qui forment une partie de la flore nasopharyngée, provoquent une bactériémie en surmontant les systèmes de défense des muqueuses à l'aide de facteurs facilitant les infections respiratoires supérieures. *N. meningitidis* est pris dans la cellule épithéliale cylindrique avec phagocytose. Après avoir

traversé le cytoplasme dans le phagosome, il passe dans les tissus sous-épithéliaux. H. influenzae type b passe dans les tissus sous-épithéliaux en s'accrochant à la cellule épithéliale et en perdant les jonctions intercellulaires étroites en se dirigeant vers les capillaires pharyngés. S. pneumoniae s'attaque à des récepteurs spécifiques au moyen desquels il pénètre dans la cellule. Le nombre de récepteurs des facteurs activant les plaquettes situés sur les surfaces des cellules épithéliales respiratoires augmente au cours des infections virales. Ces récepteurs servent de sites de fixation pour les pneumocoques. Les organismes Gram négatifs qui font partie de la flore intestinale s'attachent également à des récepteurs spécifiques. Le pili et les adhésines sur la surface du microorganisme jouent un rôle central dans cette pièce jointe. Aussi le Pili est important dans la pathogenèse de la septicémie causée par Streptococcus pyogènes, le streptocoque du groupe B et S. pneumoniae[110].

Le tableau suivant présent les agents pathogènes les plus fréquents en cas de sepsis des nouveau-nés :

Tableau XIX : Les agents causals les plus fréquents de sepsis [111]

Bactéries	Virus	Champignons
Staphylococcus aureus Listeria Gram négative (E Coli). Streptococcus groupe B Herpes simplex virus	RSV influenza parainfluenza adénovirus métapneumovirus H1N1 EBV, CMV Herpès simplex entérovirus.	Candida Aspergillose cryptococcose

Dans notre étude, 27 nouveau-nés à terme parmi 111 sont atteints d'une infection néonatale (soit une infection maternofoetale, une infection post-natale ou un sepsis) avec un pourcentage de 24.3%. La perturbation de l'hémogramme chez ces 27 nouveau-nés révèle une atteinte de la lignée érythrocytaire avec une anémie chez 11.7% parmi ces 27 cas, une polyglobulie chez 1.8%. Une atteinte de la lignée leucocytaire avec une leucopénie chez 9%, et une hyperleucocytose d'ordre de 8.1%, et une atteinte de la lignée plaquettaire d'ordre de 1.8% de thrombopénie et 2.7% de thrombocytose. Ce résultat est comparable à celui de **SAWADOGO et al en COTE D'IVOIRE dont la prévalence des infections néonatales était 27.3%[70]).**

2. Détresse respiratoire

Les détresses respiratoires DR sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité en période néonatale. Leur étiologie est dominée par les pathologies de l'adaptation cardiorespiratoire à la naissance et les causes infectieuses. Les progrès réalisés dans leur prise en charge ont abouti à une diminution très importante de la mortalité. Ils sont liés tant à une meilleure organisation des soins périnataux qu'aux progrès de la prise en charge obstétricale et pédiatrique, en particulier avec la corticothérapie anténatale, l'utilisation des surfactants exogènes et les améliorations apportées aux techniques de ventilation mécanique. Néanmoins, la dysplasie broncho-pulmonaire reste un problème essentiel dans l'évolution respiratoire des nouveau-nés[112].

La survenue d'une DR représente souvent un mode de révélation des pathologies chirurgicales, des malformations oto-rhino-laryngologiques ou des cardiopathies congénitales. Elle peut également compliquer une hypovolémie aiguë. Enfin, une polypnée isolée sans autre signe de DR témoigne parfois d'une acidose métabolique qui justifie un bilan spécifique[112].

La présentation clinique de la détresse respiratoire chez le nouveau-né comprend l'apnée, la cyanose, l'évasement nasal, l'alimentation médiocre et la tachypnée (plus de 60 respirations par minute). Il peut également y avoir des rétractions dans les espaces intercostaux, subcostaux ou supracostaux[113, 114]. Parmi les étiologies de la DR, on cite[113] :

- Les causes les plus fréquentes :
 - Tachypnée transitoire du nouveau-né.
 - Syndrome de détresse respiratoire (la maladie des membranes hyalines).
 - Syndrome d'aspiration méconiale.
- Les causes les moins fréquentes :
 - Infection (par exemple, pneumonie, septicémie)
 - Les causes non pulmonaires (par exemple, l'anémie congénitale, Maladie cardiaque, malformation congénitale, Médicaments, neurologiques ou métaboliques, Anomalies, obstruction des voies aériennes supérieures.

- Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.
- Pneumothorax.

Dans notre étude, 14 nouveau-nés à terme parmi 111 sont atteints d'une DR avec un pourcentage de 12.6%. La perturbation de l'hémogramme chez ces 14 nouveau-nés révèle une atteinte de la lignée érythrocytaire avec une anémie chez 5.4%, une polyglobulie chez 0.9%. Une atteinte de la lignée leucocytaire avec une leucopénie chez 7.2%. Une atteinte de la lignée plaquettaire d'ordre de 1.8% de thrombocytose et 0.9% de thrombopénie. Nos résultats sont légèrement inférieurs avec ceux de l'étude de **SAWADOGO et al** en Côte d'Ivoire qui avait aussi retrouvé que les détresses respiratoires (20%) étaient aussi parmi les pathologies les plus rencontrées chez les nouveau-nés à terme[70].

3. Souffrance néonatale

- **Asphyxie périnatale**

L'asphyxie fœtale correspond à une altération sévère des échanges gazeux utéroplacentaires conduisant à une hypoxie sévère et à une acidose gazeuse (hypercapnie) immédiate, puis à une acidose métabolique et à une hyperlactacidémie témoignant d'une altération du métabolisme cellulaire. Les modèles expérimentaux de clampage du cordon ont bien montré cette cinétique biologique. Une acidose métabolique mesurée juste à la naissance est en faveur d'une asphyxie intrapartum. L'hypoxie et l'hypercapnie sont immédiatement réversibles avec le rétablissement des échanges gazeux, placentaires ou pulmonaires. L'acidose métabolique a une cinétique de normalisation plus longue et elle est d'autant plus prolongée que l'asphyxie a été sévère. Au-delà de cette définition physiopathologique de l'asphyxie, il est nécessaire d'établir des critères diagnostiques de l'asphyxie intrapartum, lesquels ont fait l'objet de consensus sur la base d'une analyse exhaustive de la littérature : ce sont les critères de l'International Cerebral Palsy Task Force (1999), récemment revisités avec de minimes modifications par l'American College of Obstetricians and Gynecologists et l'American Academy of Pediatrics (ACOG—AAP 2003). Ces critères diagnostiques associent des critères biologiques et des critères cliniques indissociables[115]. Ce diagnostic d'asphyxie intrapartum, qui concerne 0,5 % des naissances à terme, s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. En pratique, les critères absolus d'asphyxie intrapartum sont

rarement réunis : score d'Apgar non effondré, gazométrie précoce non disponible ou modérément altérée, anamnèse incertaine. Dans ces cas, et surtout si l'événement obstétrical déclenchant fait défaut, il est important d'éliminer d'autres causes éventuelles : pathologies infectieuses, traumatiques, métaboliques, génétiques[116].

L'asphyxie engage le pronostic vital, elle est source de défaillances organiques précoces dans 60 % des cas, d'encéphalopathie dans 40 % des cas et de séquelles neurologiques, dont les paralysies cérébrales, dans 15 à 25 % des cas. Cependant, la présence d'une encéphalopathie néonatale n'est pas synonyme d'asphyxie : seulement 50 % des encéphalopathies sont attribuables à une asphyxie. De même, à peine 20 % des paralysies cérébrales de l'enfant à terme sont attribuables à une asphyxie périnatale[117].

- **Encéphalopathie hypoxo-ischémique**

L'encéphalopathie hypoxo-ischémique (EHI) concerne l'ensemble des conséquences cérébrales d'une privation d'oxygène, secondaire à un défaut d'apport ou d'utilisation d'oxygène, d'intensité et de durée variable. Les manifestations cliniques initiales de l'encéphalopathie hypoxo-ischémique sont classées en trois stades selon la classification de Sarnat [118]:

- stade 1 : hyperexcitabilité, tonus et réflexes archaïques normaux, troubles dysautonomiques sympathiques (mydriase, tachycardie, encombrement modéré), absence de convulsions ;
- stade 2 : dépression de la conscience, trouble du tonus, réflexes archaïques faibles ou absents, signes dysautonomiques parasympathiques (myosis, bradycardie, encombrement important, diarrhée), convulsions focales ou multifocales
- stade 3 : coma, hypotonie globale, absence de réflexes archaïques, signes dysautonomiques, état de mal convulsif ou non, signes de décérébration.

Dans notre étude, 7 nouveau-nés à terme parmi 111 étaient atteints d'une SNN avec un pourcentage de 6.3%. La perturbation de l'hémogramme chez ces 7 nouveau-nés révèle une atteinte de la lignée érythrocytaire avec une anémie chez 3.6%. Une atteinte de la lignée leucocytaire sous forme d'une leucopénie chez 0.9%. Une atteinte de la lignée plaquettaire

d'ordre de 3.6% de thrombopénie et 0.9% de thrombocytose. Nos résultats sont largement inférieurs avec ceux de l'étude de **SAWADOGO et al** en la cote d'ivoire qui avait aussi retrouvé que la souffrance néonatale (20%) était aussi parmi les pathologies les plus rencontrés chez les nouveau-nés à terme[70].

4. Retard de croissance intra-utérine

Le Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) ou l'hypotrophie est définie par une croissance insuffisante du fœtus en poids ou en taille ou en périmètre crânien ou en périmètre abdominal, dont la valeur est située en dessous du 10^{ème} percentile voire du 3ème percentile pour l'âge gestationnel (Percentile grandeur statistique correspondant à la division d'une population en 100 groupes d'un nombre équivalent de personnes)[119].

Le retard de croissance intra-utérin est une anomalie de la dynamique de croissance fœtale. Le fœtus présente un infléchissement ou un arrêt de sa croissance évalué par la mesure des biométries faites lors d'échographies successives à deux ou trois semaines d'intervalle[119].

En fonction du retard pondéral, on distingue les retards de croissance intra-utérins modérés et des retards sévères. Par ailleurs, selon qu'ils s'accompagnent ou non d'autres retards (taille, périmètre crânien), ils sont dits harmonieux ou disharmonieux[119] :

- Harmonieux (ou symétriques) : tous les paramètres biométriques sont touchés, le pôle céphalique, le périmètre abdominal et le fémur. Ils sont de constitution précoce, de mauvais pronostic néonatal et leur origine serait plutôt génétique, infectieuse ou malformative. Ils représentent 20% des RCIU.

- Disharmonieux (ou asymétriques) se manifeste par un poids faible, mais par une taille et un périmètre crânien normaux. L'enfant est long et maigre, sans tissu graisseux sous-cutané, la tête paraît grosse par rapport au reste du corps. Ils sont de constitution plus tardive, liés le plus souvent à une insuffisance placentaire responsable d'une diminution des réserves en glycogène. Ils représentent 80% des RCIU.

- Le retard de croissance modéré : se signale par un poids de naissance situé entre le 3e et le 10e percentile de la courbe de référence, c'est-à-dire entre 2 et 2,5 kilogrammes lorsque l'enfant est né à terme.

- Le retard de croissance sévère : s'observe quand le poids de naissance est inférieur au 3^e percentile, soit lorsqu'il est inférieur à 2 kilogrammes à terme.

Dans notre étude, 7 nouveau-nés à terme parmi 111 sont atteints d'une SNN avec un pourcentage de 6.3%. La perturbation de l'hémogramme chez ces 7 nouveau-nés révèle une atteinte de la lignée érythrocytaire avec une anémie chez 3.6%. Une atteinte de la lignée leucocytaire sous forme d'une leucopénie chez 0.9%. Une atteinte de la lignée plaquettaire d'ordre de 3.6% de thrombopénie et 0.9% de thrombocytose.

5. Atrésie de l'œsophage

L'atrésie de l'œsophage (AO), résultant d'un défaut de reptation embryonnaire entre la trachée et l'œsophage. C'est la malformation congénitale œsophagienne la plus fréquente, estimée à 2,44 pour 10 000 naissances vivantes. Dans la moitié des cas environ, l'AO est associée à d'autres anomalies congénitales. Les progrès de prise en charge néonatale et chirurgicale ont nettement amélioré le pronostic à court terme de ces enfants, le taux de mortalité passant de 54 % dans les années 1970, à moins de 15 % actuellement. En 2008, le centre de référence des AO et la Haute Autorité de santé (HAS) ont proposé des recommandations de suivi clinique et paraclinique pour les enfants atteints d'AO afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire au long cours[120, 121].

On distingue selon la classification de Vogt de 1929 et qui est encore utilisée aujourd'hui [122] :

- **Atrésie œsophagienne avec fistule trachéo-œsophagienne distale** : C'est la variété la plus fréquente dans laquelle l'œsophage proximal dilaté et la paroi musculaire épaissie se termine aveuglément dans le médiastin supérieur à environ le niveau de la troisième ou quatrième vertèbre thoracique. L'œsophage distal, plus mince et plus étroit, pénètre dans la paroi postérieure de la trachée à la carène ou plus communément d'un à deux centimètres plus proximale dans la trachée. La distance entre l'œsophage proximal aveugle et la fistule trachéo-œsophagienne distale varie entre les segments qui se chevauchent et l'écart important. Très rarement, la fistule distale peut être occlus ou effacée conduisant à un diagnostic erroné préopératoire d'une atrésie isolée.

• **Atrésie œsophagienne isolée sans fistule :** L'œsophage proximal et distal se termine aveuglément sans aucune connexion avec la trachée. Le segment de l'œsophage proximal est dilaté et à paroi épaisse et finit habituellement plus haut dans le médiastin postérieur autour de la deuxième vertèbre thoracique. L'œsophage distal est court et se termine par une distance variable au-dessus du diaphragme. La distance entre les deux extrémités déterminera si une réparation primaire est possible (rarement) ou si une anastomose primaire retardée ou un remplacement œsophagien doit être effectué. Il est important d'exclure une fistule trachéo-œsophagienne proximale dans ces cas.

• **Fistule trachéoœsophagienne sans atrésie :** Il existe une connexion fistuleuse entre un œsophage anatomiquement intact et la trachée. Le tractus de la fistule peut être très étroit ou de 3 à 5 mm de diamètre et est généralement situé dans la région cervicale inférieure. Ils sont habituellement célibataires, mais deux et même trois fistules ont été décrites.

• **Atrésie œsophagienne avec fistule trachéo-œsophagienne proximale :** Cette anomalie rare doit être distinguée de la variété isolée. La fistule n'est pas à l'extrémité distale de la poche supérieure mais est située à 1-2 cm au-dessus de la fin de la paroi antérieure de l'œsophage.

• **Atrésie œsophagienne avec fistule trachéo-œsophagienne distale proximale :** Chez beaucoup de nourrissons atteints, l'anomalie a été mal diagnostiquée et administrée en tant qu'atrésie proximale et fistule distale. Il s'agit d'une anomalie très rare dont leur fréquence est inférieure à 1%.

6. Bloc auriculo-ventriculaire : BAV

Le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de l'enfant est une affection rare. Lorsqu'il est authentiquement congénital, il est la conséquence d'une anomalie anatomique des voies de conduction, ou bien d'un passage transplacentaire d'anticorps maternels induisant une « myocardite » fœtale puis une fibrose du tissu de conduction. Lorsque les BAV découverts plus tardivement dans l'enfance ne sont pas en rapport avec une myopathie ou une cardiomyopathie, ou ne représentent pas une séquelle de myocardite, leur étiologie reste pour l'instant inconnue[123]. C'est une affection rare (1/20 000 naissances) mais potentiellement mortelle dès la période anténatale ou les premiers jours de vie, avec une morbidité secondaire

non négligeable. La bradycardie peut être mal tolérée dès la période néonatale, surtout en cas de cardiopathie associée, avec une mortalité initiale élevée. Un BAV survient chez 2 % des fœtus dont les mères avec des anti-Ro/SS-A ou La/SS-B avec une récurrence de 16 %. Les maladies auto-immunes maternelles représentent l'étiologie la plus fréquente des BAV (60 % des cas). La recherche d'une maladie auto-immune chez la mère (lupus, syndrome de Sjögren...) doit donc être systématique devant la découverte d'un BAV isolé chez un nourrisson. La surveillance d'une éventuelle grossesse ultérieure est alors attentive, même si la possibilité de traitement préventif par corticothérapie chez la mère n'a pas fait sa preuve. En cas de mauvaise tolérance du BAV in utero la seule solution est d'extraire l'enfant si le terme le permet et de procéder à l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif le plus rapidement possible. Le risque d'accident justifie un bilan rythmologique spécialisé dès les premiers jours de vie. À cet âge, et parfois pendant plusieurs mois, voire années, le BAV peut n'être que partiel, avec alternance possible de conduction 1/1 et lambeaux de BAV du 2^{ème} degré. Ces blocs intermittents ou partiels du nourrisson doivent être surveillés attentivement car l'évolution vers un BAV complet n'est pas exceptionnelle[124].

IV. Traitement

Le protocole thérapeutique suivi pour le traitement est en fonction de la pathologie et de l'état du nouveau-né à terme. On distingue entre deux traitements. Un traitement symptomatique qui vise à traiter les symptômes provoqués par la maladie et un traitement curatif qui vise à traiter l'agent causal de la maladie. Dans le cas de notre étude. L'antibiothérapie a été utilisée soit dans un but curatif ou sous forme d'antibioprophylaxie pour 64% des cas. La photothérapie a été pratiquée chez 36% des nouveau-nés à terme, 22.5% des cas ont été mis sous un protocole de souffrance. Alors que seulement 3.6% ont été besoin d'intubation et d'oxygénation.

1. Ictère néonatal

1.1. La photothérapie

La photothérapie est, à ce jour, l'outil le plus performant pour le traitement d'ictère néonatal à bilirubine libre. Pour qu'elle soit éliminée dans la bile, il est essentiel que la bilirubine soit soluble. Or la bilirubine libre native n'est pas ionisée et est très peu soluble dans les conditions physiologiques. La photothérapie en augmentant la solubilité en la transformant en différents isomères ionisés solubles, principalement des isomères géométriques (4E-15E, 4Z-15E et 4E-15Z), obtenus par rotation des noyaux pyrroliques autour des doubles liaisons covalentes. Ces isomères peuvent retourner à la forme native sous l'effet de différents facteurs, tels les acides biliaires et rentrer dans la circulation entéro-hépatique. En revanche, une certaine quantité de bilirubine peut se transformer par cyclisation en un isomère à structure stable, la lumirubine, qui est éliminé sans pouvoir rentrer dans la circulation entéro-hépatique. De même, certains produits de la photo-oxydation, qui est dépendante de la photothérapie (monopyrroles, dipyrroles et biliverdine), sont éliminés directement par la bile et les urines[125].

La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. Une exposition à des rayons lumineux, si possible dans la lumière bleue (430 – 490 nm), permet de convertir la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles. La lumière du jour ne permet pas d'atteindre la puissance suffisante pour être efficace. 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 [126].

On distingue plusieurs techniques 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[127].

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

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/cm^2 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 » $> 3 \text{ mW}/\text{cm}^2$ ou une « irradiance » $> 30 \text{ W}/\text{cm}^2$ par nm.

Elle permet de baisser le taux de bilirubine totale de 20 % en moyenne en 4 heures [38]. 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 éclairement énergétique faible d'environ 2 mW/cm^2 . 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 ») [126].

1.2. Exsanguino-transfusion :

Si la photothérapie ne réussit pas à contrôler l'hyperbilirubinémie, ou d'emblée dans les formes graves l'exsanguino-transfusion est indiquée pour abaisser les concentrations sériques de bilirubine et éliminer les anticorps [1-8-28- 41]. Les indications ont été considérablement

réduites compte tenu des performances de la photothérapie intensive bien conduite, de la précocité du dépistage et de la qualité de l'évaluation et de la prise en charge des facteurs de risque [126].

1.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (IgIV)

Les IgIV conjuguées à la photothérapie sont efficaces dans la prise en charge des ictères sévères du nouveau-né liés à une incompatibilité érythrocytaire. Leur tolérance est excellente. Plusieurs travaux ont montré qu'elles réduisaient la nécessité du recours à l'EST, la durée de photothérapie et d'hospitalisation. Les données concernant l'accroissement du risque nécessaire de transfusion tardive qu'elles engendreraient sont controversées [92].

1.4. Le traitement pharmacologique :

Quelques traitements pharmacologiques (phénobarbital et fénazine) étaient disponibles mais inefficaces dans la pratique ou d'action limitée, et ont été abandonnés et ne sont indiqués actuellement que dans la maladie de Griglier Najjar. Récemment de nouvelles molécules débouchent sur des avancées prometteuses[128] :

Le clofibrate :

Représente un traitement pharmacologique simple, efficace, sans effets indésirables de l'ictère du nouveau-né, il est possible de l'administrer comme traitement préventif en cas d'incompatibilité fœto-maternelle ABO avec test de Coombs positif ; 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-mesoporphyrine moins phototoxique que la précédente mais encore insuffisamment évaluée.

2. L'infection néonatale

La prise en charge thérapeutique de l'INN consiste en un traitement symptomatique visant la correction des désordres métaboliques, un apport calorique adéquat par alimentation entérale de préférence continue ou alimentation parentérale avec une oxygénation et une ventilation artificielle en cas de détresse respiratoire. Le traitement étiologique repose sur l'association d'antibiotiques qui a pour objectifs d'élargir le spectre antibactérien, d'avoir un effet synergique et d'augmenter la vitesse de bactéricidie. Dans l'IMF, l'association la plus adaptée est à base d'une céphalosporine de 3ème génération, une amoxicilline et un aminoside. La nétilmicine s'est révélée l'aminoside de référence du fait de sa supériorité à la gentamicine. Ce traitement initial sera adapté le 3ème jour d'hospitalisation en fonction de la sensibilité du germe isolé [103]. L'antibiothérapie initiale, dans les situations les plus graves, surtout si l'on ne dispose pas de résultats bactériologiques maternels récents et/ou d'une orientation par l'examen direct du liquide gastrique, pourrait dès lors être éventuellement élargie, en fonction de l'anamnèse, à l'acide clavulanique, le métronidazole, le miconazole, etc[129].

En cas d'une atteinte cérébrale, L'antibiothérapie parentérale est celle des infections systémiques néonatales et associe souvent en France, initialement, l'amoxicilline, une céphalosporine de troisième génération de type céfotaxime et un aminoside. La posologie des bêta-lactamines est doublée dans l'attente des résultats de la culture du liquide céphalo-rachidien. Après identification du germe, l'amoxicilline ou, plus rarement, la céphalosporine est arrêtée. L'aminoside est administré uniquement par voie intraveineuse, en 20 à 30 minutes, pendant 10 jours. Le traitement par bêta-lactamine est poursuivi pendant 21 jours pour tous les germes sauf pour les méningites à streptocoque B et, probablement, à *Listeria* pour lesquelles il peut ne durer que 15 jours dans les cas d'évaluation d'emblée favorable[130, 131].

L'utilisation d'une fluoroquinolone chez le nouveau-né, ciprofloxacine essentiellement mais péfloxacin ou ofloxacine dans quelques cas, a été rapportée dans les publications médicales depuis les années quatre-vingts. Les indications étaient des infections septicémiques, méningées et des abcès cérébraux. Les germes en cause étaient des

entérobactéries (*Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *E. coli*), plus rarement *Pseudomonas* ou *Staphylococcus aureus*. Les indications des quinolones étaient variables : résistance à une antibiothérapie traditionnelle ou non-disponibilité de molécules plus classiques [130, 131].

Comme les signes cliniques et les examens de laboratoire ne sont pas spécifiques pour une infection, et qu'en cas de doute on doit débiter un traitement chez le nouveau-né symptomatique, il est important de réévaluer la nécessité de poursuivre une antibiothérapie au-delà de 48 heures. Sur la base de la clinique, de cultures négatives et d'examens de laboratoire, on peut souvent exclure une infection néonatale avec une marge de sécurité suffisante pour arrêter le traitement antibiotique après 48–72 heures. L'observation répétée qu'une antibiothérapie poursuivie trop longtemps (> 5 jours) est associée à une mortalité plus élevée et chez le prématuré, à un risque de développer une entéocolite nécrosante, souligne l'importance d'interrompre une antibiothérapie empirique après 48–72 heures en l'absence de signes biologiques (cultures négatives et absence d'une élévation des paramètres inflammatoires comme la CRP)[131].

3. Détresse respiratoire

Il faut dans un premier temps assurer des échanges gazeux satisfaisants avec, en premier lieu, la désobstruction des voies aériennes supérieures, puis la mise en place d'un support respiratoire. Celui-ci est réalisé suivant la gravité par une simple oxygénothérapie (sous-nasale ou par enceinte), par l'application d'une pression positive continue par voie nasale et si ces traitements n'améliorent pas significativement la situation, ou si les signes de DR sont d'emblée sévères (score de Silverman supérieur à 5, épuisement avec pauses respiratoires), ou s'il existe des troubles hémodynamiques ou neurologiques, en recourant à l'intubation et la ventilation mécanique. Outre l'assistance respiratoire, il convient d'assurer une prise en charge méthodique et rigoureuse, commune à toutes les situations d'urgence [112]:

- vidange gastrique et pose d'une sonde gastrique (par voie buccale afin de ne pas obstruer les narines, en particulier si l'enfant n'est pas intubé).
- installation de l'enfant en incubateur, en décubitus dorsal avec asservissement de la température de l'incubateur à la température cutanée

- surveillance (monitorage) de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, et de la saturation en oxygène par oxymètre de pouls (SpO₂).
- abord veineux (voie périphérique ou cathétérisme de la veine ombilicale selon la gravité et les difficultés de perfusion) afin d'assurer un apport glucidique et électrolytique adapté, ainsi qu'un éventuel remplissage s'il existe des troubles hémodynamiques.
- antibiothérapie à discuter.

3.1. Oxygénothérapie contrôlée

L'oxygénothérapie reste la base du traitement de toute DRNN. Plusieurs techniques sont utilisées : délivrance directe d'O₂ dans l'incubateur, enceinte céphalique de Hood, lunettes à O₂, ventilation artificielle en pression positive. L'oxygénothérapie doit être constamment surveillée. La mesure de la Spo₂ permet de dépister l'hypoxémie, l'objectif est de maintenir la Spo₂ entre 90 et 95% en phase aigue [132].

3.2. Thérapeutiques ventilatoires

3.2.1. Ventilation mécanique

L'intubation est préférentiellement nasotrachéale avec une sonde adaptée au poids du nouveau-né. Elle est indiquée en cas d'atteinte de la mécanique respiratoire. Elle a comme objectif d'assurer l'oxygénation et l'élimination du CO₂ adéquates. En période néonatale, c'est la ventilation en pression positive intermittente qui est utilisée, à l'aide de respirateurs en pression contrôlée[132].

L'utilisation de la pression contrôlée permet de limiter les risques de barotraumatisme. Les ventilateurs les plus souvent utilisés sont de type découpeurs de flux. Les modes assistés permettent une synchronisation de la ventilation au patient grâce à l'activation de trigger, avec une amélioration de l'oxygénation, des volumes courants plus stables et une tendance à la réduction de la durée de ventilation. Ils sont préférés aux modes contrôlés. De nouveaux modes de ventilation potentiellement intéressants, notamment en phase de sevrage (aide inspiratoire) est actuellement disponibles[132].

3.2.2. Ventilation par haute fréquence (HFV)

La ventilation à haute fréquence se définit comme une ventilation où la fréquence est supérieure à la fréquence physiologique. On distingue plusieurs types : injection à haute fréquence (jet ventilation), interruption de débit à haute fréquence, oscillation à haute fréquence (OHF). L'utilisation de ces techniques est possible dans l'inhalation méconiale, les épanchements gazeux, l'hypoplasie pulmonaire, la hernie diaphragmatique, les pathologies alvéolaires graves. Ces techniques peuvent être associées au surfactant exogène et/ou au NO dans les hypoxémies réfractaires[132].

3.2.3. Monoxyde d'azote

L'utilisation du NO a amélioré la prise en charge des nouveau-nés présentant une hypoxémie réfractaire et a permis une diminution de recours à l'assistance respiratoire extracorporelle. Le NO inhalé entraîne une vasodilatation pulmonaire sans diminution du tonus vasculaire systémiques. Les indications sont les hypoxémies réfractaires et les HTAPPN chez les nouveau-nés de plus 34 SA qui nécessitent une FiO₂ élevée. La posologie utile est comprise entre 2 à 20 ppm. Son utilisation doit être associée à un monitoring des gaz inhalés (taux de NO et NO₂) et à une surveillance quotidienne de la méthémoglobinémie, qui doit rester inférieure à 5%. Du fait du risque de rebond d'HTAP, le sevrage du NO doit être progressif[132].

3.3. Assistance respiratoire extracorporelle

Il s'agit de techniques permettant une mise au repos du poumon pathologique, par oxygénation apnéique et épuration extracorporelle du CO₂, grâce à un circuit veino-veineux ou veinoartériel. Les indications dans les hypoxémies réfractaires, sont devenues rares avec l'arrivée de l'OHF et du NO[132].

4. Souffrance néonatale

À la naissance, le nouveau-né asphyxique présente une dépression cardiorespiratoire : bradycardie et absence de ventilation efficace. Il est nécessaire d'intervenir rapidement à la naissance pour rétablir les échanges gazeux. Les recommandations récentes insistent en priorité sur la ventilation en pression positive, au masque ou sur tube endotrachéal, qui est

suffisante dans la majorité des cas pour réamorcer l'hémodynamique et rétablir l'hématose. Le massage cardiaque et l'utilisation de drogues vasoactives ne sont nécessaires qu'après échec d'une ventilation bien conduite. La ventilation sous air semble aussi efficace que la ventilation sous oxygène pur dans la majorité des cas et pourrait avoir moins d'effets toxiques (libération de radicaux libres)[133]. Les recommandations pédiatriques actuelles laissent libre le choix de la FiO₂ initiale mais soulignent la nécessité d'éviter l'hyperoxie (monitorage de l'oxygénation par oxymètre de pouls) dès que la circulation est rétablie[134].

Pour tout enfant suspect d'asphyxie fœtale ou ayant pendant le travail un état non rassurant, il faut se préparer à une réanimation néonatale. Pour éviter toute perte de chance, le personnel en salle de naissance doit être formé et entraîné. En cas d'asphyxie avérée, une prise en charge pédiatrique précoce et maîtrisée est nécessaire afin d'assurer l'homéostasie globale du nouveau-né tout en évitant une surmorbidity liée à des mesures thérapeutiques mal contrôlées. En effet, dans ce contexte de récupération postasphyxique, l'enfant est plus vulnérable et différents facteurs iatrogéniques peuvent amplifier les processus impliqués dans les lésions cérébrales : hyperoxie, hypocapnie, réchauffement excessif, toxicité des médicaments (métabolisme modifié par l'asphyxie)[135].

En cas de liquide méconial, la prévention des complications respiratoires repose sur l'aspiration oropharyngée précoce, lorsque la tête de l'enfant se présente à la vulve. La méta-analyse de Halliday[136] a montré que l'intubation systématique pour aspiration trachéobronchique ne permettait pas de réduire la fréquence et la gravité des détresses respiratoires, la fréquence des encéphalopathies et la mortalité. Les recommandations actuelles limitent donc l'intubation aux situations de détresse respiratoire ou de dépression respiratoire[137].

Les connaissances physiopathologiques sur les processus lésionnels postasphyxiques laissent entrevoir des possibilités thérapeutiques[138] mais aujourd'hui les traitements neuroprotecteurs restent limités. L'hypothermie contrôlée pourrait apporter un certain bénéfice mais seulement dans les formes modérées d'encéphalopathie [139, 140].

5. Bloc auriculo-ventriculaire

Le seul traitement du BAV est l'implantation d'un stimulateur cardiaque et les indications d'implantation sont maintenant bien codifiées, même si certaines indications prêtent encore à discussion[141]. Dans la classe I, on classe les indications consensuelles d'implantation, considérée comme utile, bénéfique et efficace, dans la classe IIa figurent les indications raisonnables, recommandées au vu des résultats de la littérature mais moins consensuelles, la classe IIb comporte les indications qu'on peut discuter compte tenu du nombre insuffisant de données disponibles, avec un rapport risques/bénéfices néanmoins favorable au stimulateur[123].

À tout âge, des symptômes sévères tels que syncope ou défaillance cardiaque constituent une indication formelle de stimulation (classe I). Chez le nourrisson, les signes de mauvaise tolérance sont parfois discrets : tachypnée et difficultés d'alimentation, épisodes de léthargie ou d'hypotonie, pertes de contact transitoires, sont autant de signes qui doivent alerter [123].

La constatation en échocardiographie d'une dysfonction ventriculaire gauche figure maintenant dans les recommandations concernant les indications d'implantation de stimulateur chez les patients ayant un BAV de haut degré ou un BAV complet.

Les études d'évolution spontanée ont montré que le risque de syncope et de mort subite s'élève quand la fréquence d'échappement ventriculaire s'abaisse au- dessous d'un certain seuil. Il est donc important de respecter les recommandations d'implantation prophylactique chez le nouveau- né, il est recommandé d'implanter un stimulateur cardiaque quand la fréquence d'échappement ventriculaire instantanée descend au- dessous de 50- 55 battements par minute (bpm), 70 bpm en cas de malformation cardiaque hémodynamiquement significative (classe I). Dans les indications européennes, la présence d'anticorps maternels constitue en soi un facteur devant orienter vers une implantation précoce.

En ce qui concerne les troubles de la conduction postopératoires, il y a une indication formelle d'implantation en cas de BAV complet ou de haut degré durant plus de 7 jours après l'intervention (classe I). Les enfants ayant eu un BAV transitoire durant plus de 48 heures et

ayant des anomalies résiduelles de la conduction auriculo-ventriculaire et/ou intraventriculaire méritent à notre avis d'avoir une électrophysiologie, dans les recommandations édictées, la constatation d'un bloc bifasciculaire après BAV transitoire constitue une recommandation de classe IIa, en cas de syncope, de classe IIb chez les enfants asymptomatiques. Enfin, les BAV s'intégrant dans des cardiomyopathies ou des myopathies doivent être stimulés[123].

V. Prévention

La prévention néonatale des perturbations de l'hémogramme chez le nouveau-né à terme et les maladies qui sont en cause, commence dès la période périnatale dans un but d'optimiser la prise en charge fœtale. Cette prévention est basée sur une surveillance clinique, échographique et biologique de la grossesse[142]. Parmi les examens prénatals qui doivent être effectués systématiquement chez la femme enceinte, on cite particulièrement :

– **La recherche d'agglutinines irrégulières** : est obligatoire lors du premier examen prénatal. Elle permet d'anticiper des complications transfusionnelles maternelles mais elle vise surtout à dépister en anténatal l'existence d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire. En cas de positivité, il faut identifier et titrer les anticorps pour évaluer le risque d'anémie fœtale. Un dosage pondéral des anticorps anti-D (RH1) doit impérativement être pratiqué pour la surveillance des allo-immunisations anti-D lorsque le titre est élevé et le fœtus à risque d'hémolyse (rhésus positif). Les anti-Kell (KEL1) et les anti-c (RH4) sont également fréquemment impliqués dans la survenue d'anémies fœtales sévères. Le taux des anticorps, son évolution, le terme de la grossesse et les données échographiques conditionnent les modalités de prise en charge obstétricale et le renouvellement du dosage ou des titrages des anticorps. Le Centre national de référence en hémobiochimie périnatale en France coordonne au plan national la prévention et les soins en cas d'immunisation fœto-maternelle. Chez les femmes rhésus négatif ou aux antécédents de transfusion, la recherche d'anticorps sera répétée aux 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois de la grossesse, mais certaines équipes proposent une recherche mensuelle des anticorps réguliers chez les femmes rhésus négatif. Chez les femmes rhésus positif sans antécédent transfusionnel, une recherche des anticorps irréguliers peut être effectuée sans obligation au cours du 8^{ème} mois afin d'éliminer une allo-immunisation

survenant sur transfusion fœto-maternelle occulte. L'injection de 200 µg de gammaglobulines anti-D chez les femmes rhésus négatif dans des situations à risque d'immunisation a permis de diminuer considérablement le risque d'allo-immunisation anti-D. Le Collège des gynécologues-obstétriciens Français [143] a établi des recommandations pour la prévention systématique entre 28 et 30 SA de l'alloimmunisation anti-D au 3^{ème} trimestre de la grossesse survenant en cas d'hémorragie fœto-maternelle occulte. La prévention systématique repose sur l'injection de 300 µg de gammaglobulines spécifiques chez les femmes rhésus négatif dont le fœtus est, ou risque d'être, rhésus positif. En cas d'allo-immunisation maternelle anti-D, la détermination du phénotype fœtal peut désormais être effectuée sur sang maternel dès 12 SA afin d'éviter une amniocentèse ou un prélèvement de villosités choriales. Cette technique repose sur la mise en évidence dans la circulation maternelle de séquences spécifiques d'ADN fœtal codant pour l'antigène D. Si le fœtus est rhésus négatif, il n'y a pas de risque d'anémie lié à la présence des anticorps anti-D, si le fœtus est rhésus positif, en revanche, il faut surveiller le titre des anti-D et pratiquer un dosage pondéral. Une surveillance spécifique reposant sur des critères cliniques, biologiques et échographiques dans un centre spécialisé doit alors être mise en œuvre à la recherche d'une anémie fœtale[142].

–**Test de Kleihauer-Betké** : Il vise à mettre en évidence sur un frottis sanguin préalablement traité des hématies fœtales dans la circulation maternelle en les identifiant grâce aux propriétés physicochimiques différentes de l'hémoglobine (Hb) A et F. L'interprétation du test est limitée en cas d'hémoglobinopathie maternelle (HbF constitutionnelle). Ce test est utilisé dans deux situations surtout : le diagnostic et le pronostic des hémorragies fœto-maternelles sources d'anémies fœtales graves et la prévention de l'allo-immunisation anti-D en aidant à déterminer la dose d'immunoglobulines à injecter.

–**Un hémogramme** est proposé en cas de signes cliniques d'anémie (pâleur, asthénie). Il est obligatoire au 6^{ème} mois de grossesse et a pour objectif principal d'identifier et de traiter les anémies par carence martiale. En cas de thrombopénie, des examens à visée étiologique seront effectués et un contrôle régulier devra être instauré. L'interprétation de la numération sanguine et de la polynucléose notamment doit tenir compte des modifications physiologiques liées à la grossesse. Il n'y a pas d'indication à doser systématiquement le fer sérique ou la ferritinémie si l'hémogramme est normal. Le dépistage d'une hémoglobinopathie par

l'électrophorèse de l'hémoglobine chez les patientes à risque doit être proposé. Il permet de prévenir les risques de décompensation gravidique chez la femme asymptomatique en dehors de la grossesse (double hétérozygotes S/C ou S/bêta thalassémique) et de proposer un diagnostic prénatal s'il existe un risque fœtal grave au sein du couple[142].

Ainsi qu'en cas de détection d'une anémie par carence martiale chez la femme enceinte, il faut instaurer une supplémentation en fer. Des apports de 2 mg/Kg/j sont habituellement recommandés dès la fin du premier mois de vie. Et à la naissance, il faut éviter un transfert sanguin du nouveau-né à terme vers le placenta qui se produit si le nouveau-né est placé au-dessus du placenta et si le clampage du cordon est retardé. A l'opposé, si le nouveau-né est placé au niveau ou au-dessous de la vulve, il existe une transfusion placentaire et en 10-15 secondes, 10 à 20 ml de sang peuvent être ainsi amenés à l'enfant (dans ces conditions, le risque de clampage retardé de cordon est un retard à une réanimation éventuelle et une polyglobulie)[144].

Dans le cas d'une asphyxie ou une détresse respiratoire voir même une souffrance cérébrale de nouveau-né. La première urgence est la restauration et le maintien des fonctions vitales, notamment des échanges gazeux : ventilation alvéolaire et perfusion pulmonaire. Les heures qui suivent l'asphyxie sont déterminantes. C'est une période de grande vulnérabilité où les risques d'une atteinte cérébrale sont importants. Il faut particulièrement éviter : l'hyperoxie, l'hypocapnie, l'hyperthermie, les stimulations nociceptives et les médicaments potentiellement toxiques en raison des défaillances hépatiques et rénales possibles : aminosides, inotropes contenant des sulfites. La prudence s'impose avec tous les médicaments, l'administration d'anticonvulsivant sans assistance respiratoire (risque d'hypoventilation). Il est aussi déconseillé de vouloir corriger artificiellement les anomalies présentes pendant la phase de récupération : acidose métabolique sans altération hémodynamique, bradycardie, troubles d'hémostase sans syndrome hémorragique clinique. En revanche, pour les enfants admis en soins intensifs, il semblerait que l'administration systématique de morphiniques soit associée à un meilleur pronostic qu'en l'absence d'analésie[112, 116].

Les mesures préventives des infections néonatales, particulièrement les infections nosocomiales reposent sur les règles d'hygiène universelles parmi lesquelles le lavage des mains du personnel avant et après chaque contact avec le nouveau-né et l'organisation des soins restent les éléments fondamentaux pour éviter non seulement la transmission croisée entre les enfants mais également l'autocontamination chez un même enfant (réservoir digestif ou cutané vers le site d'insertion du cathéter par exemple). D'autres mesures d'hygiène en unité de néonatalogie, comme le port d'une coiffe et d'un masque, sont à réserver à certaines situations à risque (geste à risque ou à certains agents pathogènes). La surblouse individuelle (pour les soins auprès de chaque enfant) et la désinfection du matériel entre chaque patient sont recommandées. Le port de gants peut représenter, en néonatalogie, une fausse sécurité dans le cadre de la prévention des infections nosocomiales, faisant négliger un lavage des mains bien conduit. Cependant, leur utilisation est recommandée pour les enfants en unité de soins intensifs ou porteurs de germes multirésistants[108].

L'organisation des soins est également un pilier de la prévention, fondée sur l'homogénéisation des procédures de soins avec mise en place de protocoles écrits et d'audits d'application des procédures, la formation et l'information du personnel soignant. La lutte contre les germes multirésistants comporte deux aspects : d'une part l'application des mesures d'isolement, notamment technique, des enfants afin d'éviter la transmission croisée, d'autre part le respect des microflore par le bon usage des antibiotiques, marqué notamment par la nécessité d'adaptation aux données bactériologiques[108].



Conclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 111 nouveau-nés à terme présentant des anomalies hématologiques, colligés au niveau du service de néonatalogie du CHU IBN SINA RABAT durant une période de 3 mois. L'hémogramme de ces nouveau-nés a montré que la prévalence de l'anémie était de 41.4% associée à une polynucleose neutrophile (50.45%) avec 40.55% de leucopénie et 9.9% de leucocytose. La prévalence des thrombopathies était 38.7% dont 26.1% de thrombopénie et 12.6% de thrombocytose.

Dans la présente étude, nous avons évalué l'hémogramme chez les nouveau-nés à terme atteints d'une pathologie néonatale à la recherche d'un stigmate hématologique, facilement disponible, permettant d'évaluer la gravité de l'état général des nouveau-nés à terme et de faire une liaison entre les anomalies hématologiques et les pathologies néonatales mises en cause. Nous concluons à la lumière des résultats obtenus qu'il y a une nette perturbation de l'hémogramme, qui se manifeste essentiellement par une anémie, leucopénie et thrombopénie. Nous concluons aussi que la nature et l'intensité de cette perturbation hématologique sont liées fortement à la pathologie mise en cause.



Résumés

Résumé

Titre : Les anomalies hématologiques chez le nouveau-né à terme.

Auteur : Issam EL-YAHYAOUY

Mots-clés : nouveau nés à terme, hémogramme, anomalies hématologiques, pathologies néonatales.

L'ictère néonatal, Les infections néonatales, la détresse respiratoire et les souffrances cérébrales ont été les premiers motifs d'hospitalisation des 111 nouveau-nés à terme constituant notre échantillon. L'hémogramme a montré que la prévalence de l'anémie était de 41.4 % associée à une polynucleose neutrophile d'ordre de 50.45% dont 40.55% des cas de leucopénie et 9.9% de leucocytose. L'hémogramme a montré aussi que la prévalence des thrombopathies était 38.7%, dont 26.1% de thrombopénie et 12.6% de thrombocytose.

Notre étude a permis de montrer que les hémogrammes chez les patients souffrant d'un ictère néonatal présentent des perturbations nettes essentiellement une pancytopénie dont l'anémie est d'ordre de 16.2%, leucopénie 15.3% et une thrombopénie d'ordre de 7.3%. Les nouveau-nés à terme atteints d'une infection néonatale présentent des hémogrammes moins perturbés avec une anémie d'ordre de 11.7%, d'une leucopénie 9% et d'une hyperleucocytose chez 8.1%. Les hémogrammes des patients qui souffrent d'une détresse respiratoire présentent essentiellement une leucopénie 7.2% et une anémie 5.4%. Alors que chez les nouveau-nés à terme atteint d'un retard de croissance intra-utérine, l'hémogramme montre une leucopénie d'ordre de 6.3% et une thrombocytose d'ordre de 5.4%. Nous avons aussi noté une légère pancytopénie chez les sujets atteints de souffrance néonatale et chez les sujets atteints de bloc auriculo-ventriculaire.

Cette étude rétrospective a montré que l'approche thérapeutique est basée essentiellement sur l'antibiothérapie qui a été utilisée chez 64% des cas et de la photothérapie qui a été utilisée chez 36% des nouveau-nés à termes souffrant d'un ictère néonatal. Alors que 22.5% des nouveau-nés ont été mis sous le protocole de souffrance.

Abstract

Title: Hematologic abnormalities in the term newborn

Author: Issam EL-YAHYAOUY

Key-words: newborn at term, hemogram, hematological abnormalities, neonatal pathologies.

Neonatal jaundice, neonatal infections, respiratory distress and brain pain were the first reasons for hospitalization of the 111 term newborns in our studied population. The hemogram showed that the prevalence of anemia was 41.4% associated with a neutrophil polynucleosis of 50.45% including 40.55% of leukopenia cases and 9.9% of leukocytosis. The hemogram also showed that the prevalence of thrombopathies was 38.7%, with 26.1% of thrombocytopenia and 12.6% of thrombocytosis.

Our study found that hemograms of patients with neonatal jaundice have clear disturbances mainly pancytopenia with 16.2% of anemia, 15.3% of leucopenia and 7.3% of thrombopenia. Newborn infants with neonatal infection have less disturbed hemograms with 11.7% of anemia, 9% of leucopenia and 8.1% of leukocytosis. Hemograms of patients with respiratory distress are predominantly 7.2% of leukopenia and 5.4% of anemia. While in term infants suffering from intrauterine growth retardation, the hemograms shows a 6.3% of leucopenia and 5.4% of thrombocytosis. We also noted mild pancytopenia in subjects with neonatal pain and in patients with atrioventricular block.

This retrospective study shows that the therapeutic approach is based essentially on antibiotic therapy that was used in 64% of cases and phototherapy that was used in 36% of term neonates with neonatal jaundice. While 22.5% of newborns were put under the pain protocol.

ملخص

العنوان: التشوهات الدموية عند حديثي الولادة.

الكاتب: عصام يحيوي.

الكلمات الأساسية: الرضع حديثي الولادة، عد الدم الكامل، تشوهات دموية، أمراض حديثي الولادة.

اليرقان، العدوى عند حديثي الولادة، ضائقة الجهاز التنفسي ومعاناة الدماغ هي من أبرز الأسباب المؤدية الى دخول المستشفى بالنسبة للـ 111 طفل حديثي الولادة، اللذين شملتهم هذه الدراسة. أظهرت نتائج عد الدم الكامل أن انتشار فقر الدم في هذه المجموعة كان بنسبة 41.4% مع اضطراب في الكريات البيضاء بنسبة تعادل 50.45% بما في ذلك 40.55% من حالات نقص و 9.9% من زيادة في عدد هذه الكريات. وكذلك اضطراب في الصفائح الدموية لدى 38.7% من المجموعة، منها 26.1% حالة نقص و 12.6% حالة زيادة .

استنادا على نتائج العد الكامل لدم، بينت هذه الدراسة انه بالنسبة للمرضى حديثي الولادة الذين يعانون من اليرقان، هناك اضطرابات واضحة تتمثل أساسا في نقص عدد الكريات الحمراء وفقر الدم 16.2%، نقص عدد الكريات البيضاء 15.3% ونقص في عدد الصفيحات الدموية 7.3%. اما بالنسبة للرضع حديثي الولادة المصابين بالعدوى، فإن حدة هذه الاضطرابات منخفضة مقارنة مع حالات اليرقان. اد لوحظ ان نسبة المصابين بفقر الدم هي 11.7%، نقص الكريات البيضاء هي 9% وحالات ارتفاع عدد الكريات البيضاء هي 8.1%. نتائج عد الدم الكامل لدى المرضى الذين يعانون من ضيق في الجهاز التنفسي بينت ان 7.2% من المصابون لديهم نقص في الكريات البيضاء، و 5.4% من المصابون كذلك يعانون من فقر الدم. لوحظ ايضا ان الرضع حديثي الولادة اللذين عانوا من تخلف في النمو داخل الرحم نقص في عدد الكريات البيضاء 6.3% وارتفاع عدد الصفيحات الدموية 5.4%. لاحظنا أيضا قلة الكريات الدموية بجميع انواعها بالنسبة للرضع حديثي الولادة المصابون بمرض في القلب.

هذه الدراسة الرجعية بينت كذلك أن النهج العلاجي المعتمد يقوم أساسا على العلاج بالمضادات الحيوية. اد تم استخدامها في 64% من الحالات والعلاج الضوئي استخدم في 36% من حالات اليرقان. في حين وضع 22.5% من الأطفال حديثي الولادة تحت بروتوكول الألم.



Fiche d'exploitation

N°E :

Nom et prénom

Sexe : M ☐ F ☐

Poids de naissance :

Groupage + Rh :

Groupage + Rh de la mère :

ATCDs maternels

- Consanguinité : oui ☐ non ☐
- Maladies hématologiques : oui ☐ non ☐

ATCD médicaux :

ATCD chirurgicaux :

ATCD obstétricaux :

• Grossesses précédentes

- MFIU : oui ☐ non ☐
- Problèmes hématologiques : oui ☐ non ☐
- Ictère néonatal intense : oui ☐ non ☐
- Décès néonatal : oui ☐ non ☐

• Grossesse actuelle

- Prise médicamenteuse : oui ☐ non ☐
- Consommation de plantes médicinales : oui ☐ non ☐
- Épisodes infectieux inexpliqués : oui ☐ non ☐
- Traumatisme : oui ☐ non ☐
- Toxémie gravidique (œdème, HTA, protéinurie) : oui ☐ non ☐

-Anémie carentielle : oui ☐ non ☐

- Amniocentèse : oui ☐ non ☐

- | | | |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - Hémorragie | oui ☐ | non ☐ |
| - Placenta prævia | oui ☐ | non ☐ |
| - Hématome rétro-placentaire (HRP) | oui ☐ | non ☐ |

Accouchement

- Voie basse :
 - Sans épisiotomie oui ☐ non ☐
 - Avec épisiotomie oui ☐ non ☐
- Césarienne : oui ☐ non ☐
- Anomalie du placenta : oui ☐ non ☐
- Anomalie du cordon : oui ☐ non ☐
- Extraction instrumentale : oui ☐ non ☐
- Age gestationnel :

Données cliniques

- Peau :
- Pâleur : oui ☐ non ☐
 - Ictère : oui ☐ non ☐
- Abdomen :
 - HPM : oui ☐ non ☐
 - SPM : oui ☐ non ☐
- La couleur des selles :
- Pathologie associée :

Données biologiques

- Du nouveau-né :
 - NFS :
 - Hb :
 - Hte :
 - VGM :
 - CCMH :
 - Bilirubine libre :
 - Bilirubine totale :

- TGMH :
- GB :
- PQ :
- Groupage + Rh :
- Coombs direct :

- De la mère :

- NFS :
- Hb :
- Hte :
- VGM :
- PQ :
- CCMH :
- TGMH :
- GB :
- Groupage + Rh :

Etiologie retenue

- Polyglobulie ☐
- Thrombopénie ☐
- Thrombocytose ☐
- Thrombopathie ☐
- Hyperleucocytose ☐
- Leucopénie ☐
- Anémies ☐

- Hypochrome microcytaire :

Anémie ferriprive ☐ Anémie inflammatoire ☐ Hémoglobinopathie ☐ Sidéroblastique ☐

- Normochrome normocytaire :

- ✓ Régénérative : Anémies hémolytiques ☐ Anémies hémorragiques ☐
- ✓ Arégénérative : Érythroblastopénie ☐ Aplasie ☐ Envahissements ☐ Dysmyélopoïèse ☐
- Cause endocrinienne ☐ Insuffisance rénale ☐

- Normochrome macrocytaire :

- ✓ Carence en vit B12 et B9 ☐ hypothyroïdie ☐
- Autres :

Traitement

Evolution

Favorable ☐

Défavorable ☐



Références bibliographiques

- [1]. Lainey, E., M. Boirie, and O. Fenneteau, Hémogramme en pédiatrie: variations physiologiques. *Revue francophone des laboratoires*, 2009. **2009**(416): p. 49-59.
- [2]. VAINCHENKER, W., Les cellules souches hématopoïétiques. *Thérapie*, 2001. **56**(4): p. 379-381.
- [3]. Reya, T., et al., Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *nature*, 2001. **414**(6859): p. 105-111.
- [4]. Theml, H., Atlas de poche d'hématologie. *FEUILLETS DE BIOLOGIE*, 2001: p. 78-78.
- [5]. Knoblich, J.A., Mechanisms of asymmetric stem cell division. *Cell*, 2008. **132**(4): p. 583-597.
- [6]. Broxmeyer, H.E., et al., Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Journal of Experimental Medicine*, 2005. **201**(8): p. 1307-1318.
- [7]. Becerra, M., et al., Comparative transcriptome analysis of yeast strains carrying *slt2*, *rlm1*, and *pop2* deletions. *Genome*, 2011. **54**(2): p. 99-109.
- [8]. Baldridge, M.T., et al., Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN- γ in response to chronic infection. *Nature*, 2010. **465**(7299): p. 793-797.
- [9]. Ema, H., Y. Morita, and T. Suda, Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells. *Experimental hematology*, 2014. **42**(2): p. 74-82. e2.
- [10]. Cavazzana-Calvo, M., et al., Hématopoïèse humaine: des cellules CD34 aux lymphocytes T. *médecine/sciences*, 2007. **23**(2): p. 151-160.
- [11]. Akashi, K., et al., A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*, 2000. **404**(6774): p. 193-197.
- [12]. Kawamoto, H., H. Koizumi, and T. Uchikoshi, Expression of the G2-M checkpoint regulators cyclin B1 and *cdc2* in nonmalignant and malignant human breast lesions: immunocytochemical and quantitative image analyses. *The American journal of pathology*, 1997. **150**(1): p. 15.
- [13]. Månsson, R., et al., Molecular evidence for hierarchical transcriptional lineage priming in fetal and adult stem cells and multipotent progenitors. *Immunity*, 2007. **26**(4): p. 407-419.

- [14]. Manz, M.G., et al., Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002. **99**(18): p. 11872-11877.
- [15]. Cortes, F. and M.-C. Labastie, Contrôle moléculaire du développement du système hématopoïétique chez les vertébrés. 2000.
- [16]. Orkin, S.H. and L.I. Zon, Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*, 2008. **132**(4): p. 631-644.
- [17]. Chadwick, K., et al., Cytokines and BMP-4 promote hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells. *Blood*, 2003. **102**(3): p. 906-915.
- [18]. Wickrema, A. and J. Crispino, Erythroid and megakaryocytic transformation. *Oncogene*, 2007. **26**(47): p. 6803-6815.
- [19]. Laharrague, P., et al., Adipocytes médullaires et hématopoïèse. *Hématologie*, 1999. **5**(4): p. 255-63.
- [20]. Bhatia, M., et al., Bone morphogenetic proteins regulate the developmental program of human hematopoietic stem cells. *Journal of Experimental Medicine*, 1999. **189**(7): p. 1139-1148.
- [21]. Larsen, W., et al., Embryologie humaine. 2011: De Boeck Supérieur.
- [22]. Tchernia, G., M. Dreyfus, and J. Huchet, Hématologie néonatale. Paris: Éditions Techniques-EMC. Sang, 1990. **13050**.
- [23]. Miquel, E., et al., Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires (IFME): de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). *Transfusion clinique et biologique*, 2005. **12**(1): p. 45-55.
- [24]. D'Andrea, A.D., Hematopoietic growth factors and the regulation of differentiative decisions. *Current opinion in cell biology*, 1994. **6**(6): p. 804-808.
- [25]. Cariou, M.-E., et al., Carence en vitamine B12 chez un nourrisson de cinq mois: à propos d'un cas. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2013. **28**(2): p. 133-136.
- [26]. Guenechea, G., et al., Distinct classes of human stem cells that differ in proliferative and self-renewal potential. *Nature immunology*, 2001. **2**(1): p. 75-82.
- [27]. Ema, H., et al., Quantification of self-renewal capacity in single hematopoietic stem cells from normal and Lnk-deficient mice. *Developmental cell*, 2005. **8**(6): p. 907-914.

- [28]. Muller-Sieburg, C.E., et al., Stem cell heterogeneity: implications for aging and regenerative medicine. *Blood*, 2012. **119**(17): p. 3900-3907.
- [29]. Donadieu, J., B. Beaupain, and C. Bellanné-Chantelot, Granulopoïèse et leucémogénèse-Ce que nous apportent les neutropénies congénitales. *médecine/sciences*, 2008. **24**(3): p. 284-289.
- [30]. Kaushansky, K., Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood*, 2008. **111**(3): p. 981-986.
- [31]. Kattner, E., Problèmes hématologiques. Soins intensifs pour nouveau-nés. Paris: Springer Verlag, 1998: p. 317-21.
- [32]. Chan, P., L. Hayes, and B. Bain, A comparison of the white cell counts of cord blood from babies of different ethnic origins. *Annals of tropical paediatrics*, 1985. **5**(3): p. 153-155.
- [33]. Saxena, S. and E.T. Wong, Heterogeneity of common hematologic parameters among racial, ethnic, and gender subgroups. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 1990. **114**(7): p. 715-719.
- [34]. Özbek, N., B. Gürakan, and S. Kayıran, Complete blood cell counts in capillary and venous blood of healthy term newborns. *Acta haematologica*, 2000. **103**(4): p. 226-228.
- [35]. Tasseau, A. and V. Rigourd, Anémie néonatale précoce: orientation diagnostique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 2004. **17**(4): p. 198-203.
- [36]. Lokeshwar, M., T. Singhal, and N. Shah, Anemia in the newborn. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2003. **70**(11): p. 893-902.
- [37]. Mirlesse, V. and D. Mitanchez, Syndrome anémique fœtal. *EMC-Hématologie*, 2004. **1**(1): p. 2-8.
- [38]. Rigal, D., et al., Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires: état de l'art en 2008. *Revue francophone des laboratoires*, 2008. **2008**(402): p. 51-62.
- [39]. Eber, S., et al., Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Annals of hematology*, 1992. **64**(2): p. 88-92.

- [40]. Lux, S.E., et al., Hereditary spherocytosis associated with deletion of human erythrocyte ankyrin gene on chromosome 8. *Nature*, 1990. **345**(6277): p. 736.
- [41]. Gallagher, P.G., Red cell membrane disorders. *ASH Education Program Book*, 2005. **2005**(1): p. 13-18.
- [42]. Gallagher, P., Update on the clinical spectrum and genetics of red blood cell membrane disorders. *Current hematology reports*, 2004. **3**(2): p. 85-91.
- [43]. Whitfield, C.F., et al., Deficiency of alpha-spectrin synthesis in burst-forming units-erythroid in lethal hereditary spherocytosis. *Blood*, 1991. **78**(11): p. 3043-3051.
- [44]. Christensen, R.D., Hematologic problems of the neonate. 2000: Saunders.
- [45]. Steinberg, M.H., et al., Disorders of hemoglobin: genetics, pathophysiology, and clinical management. 2009: Cambridge University Press.
- [46]. Mehta, A., P.J. Mason, and T.J. Vulliamy, Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2000. **13**(1): p. 21-38.
- [47]. Ruwende, C., et al., Natural selection of hemi-and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*, 1995. **376**(6537): p. 246.
- [48]. Salvemini, F., et al., Enhanced glutathione levels and oxidoresistance mediated by increased glucose-6-phosphate dehydrogenase expression. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. **274**(5): p. 2750-2757.
- [49]. Corchia, C., et al., Favism in a female newborn infant whose mother ingested fava beans before delivery. *The Journal of pediatrics*, 1995. **127**(5): p. 807-808.
- [50]. Kaplan, M., et al., Comparison of commercial screening tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the neonatal period. *Clinical chemistry*, 1997. **43**(7): p. 1236-1227.
- [51]. Hyperbilirubinemia, A.A.o.P.S.o., Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 2004. **114**(1): p. 297.
- [52]. Badens, C., I. Thuret, and D. Lena-Russo, Les syndromes thalassemiques. *Revue Francaise des Laboratoires*, 2000. **2000**(324): p. 23-27.
- [53]. Muncie Jr, H.L. and J. Campbell, Alpha and beta thalassemia. *American family physician*, 2009. **80**(4): p. 339-344.

- [54]. Joly, P., C. Pondarre, and C. Badens. Les bêta-thalassémies: aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. in *Annales de biologie Clinique*. 2014.
- [55]. Benkerrou, M., L. Brahimi, and E. Vilmer. L'anémie chez l'enfant drépanocytaire. in *Annales de pédiatrie*. 1999. Expansion scientifique publications.
- [56]. Woods, C.G., DNA repair disorders. *Archives of disease in childhood*, 1998. **78**(2): p. 178-184.
- [57]. Levi, M., Twenty-five million liters of blood into the sewer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014. **12**(10): p. 1592-1592.
- [58]. Stefanini, M., Iatrogenic anemia (can it be prevented?). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014. **12**(10): p. 1591-1591.
- [59]. Thavendiranathan, P., et al., Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? *Journal of general internal medicine*, 2005. **20**(6): p. 520-524.
- [60]. Salisbury, A.C., et al., Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *American heart journal*, 2011. **162**(2): p. 300-309. e3.
- [61]. Salisbury, A.C., et al., Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine*, 2011. **171**(18): p. 1646-1653.
- [62]. Vincent, J.L., et al., Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama*, 2002. **288**(12): p. 1499-1507.
- [63]. Corwin, H.L., K.C. Parsonnet, and A. Gettinger, RBC transfusion in the ICU: is there a reason? *Chest*, 1995. **108**(3): p. 767-771.
- [64]. Chant, C., G. Wilson, and J.O. Friedrich, Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Critical care*, 2006. **10**(5): p. R140.
- [65]. Alazia, M., et al. Spoliations sanguines liées aux prélèvements en réanimation. Étude préliminaire. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 1996. Elsevier.
- [66]. Ba, V.N., et al., Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Critical care medicine*, 2003. **31**(2): p. 406-410.

- [67]. Lyon, A.W., et al., Simulation of repetitive diagnostic blood loss and onset of iatrogenic anemia in critical care patients with a mathematical model. *Computers in biology and medicine*, 2013. **43**(2): p. 84-90.
- [68]. Ahsen, N.v., et al., CLINICAL INVESTIGATIONS-Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Critical Care Medicine*, 1999. **27**(12): p. 2630-2639.
- [69]. Ozier, Y., C. Aubron, and B.-V. Nguyen, Anémies nosocomiales: réalité, conséquences et prévention. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2016. **23**(4): p. 185-191.
- [70]. Tulliez, M., Polyglobulie de Vaquez. *Revue Francaise des Laboratoires*, 1997. **1997**(296): p. 21-26.
- [71]. Pavic, M. and H. Rousset, Les polyglobulies héréditaires. *La Revue de médecine interne*, 2003. **24**(8): p. 514-521.
- [72]. Kralovics, R., et al. Familial polycythemia vera in three unrelated families. in *Blood*. 1998. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399 USA.
- [73]. Kralovics, R. and J.T. Prchal, Congenital and inherited polycythemia. *Current opinion in pediatrics*, 2000. **12**(1): p. 29-34.
- [74]. Salem, N., et al., Syndromes hémorragiques du nouveau-né. *Archives de pédiatrie*, 2001. **8**(4): p. 374-380.
- [75]. Gérard, J., et al. Thrombocytose majeure et anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne: une entité provisoire dans la classification OMS des hémopathies. in *Annales de Biologie Clinique*. 2005.
- [76]. Vannucchi, A.M. and T. Barbui, Thrombocytosis and thrombosis. *ASH Education program book*, 2007. **2007**(1): p. 363-370.
- [77]. Serraj, K., et al., Les thrombocytoses: physiopathologie, diagnostic et traitement. *Médecine thérapeutique*, 2012. **18**(1): p. 11-20.
- [78]. Harrison, C.N., et al., Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British journal of haematology*, 2010. **149**(3): p. 352-375.

- [79]. Schafer, A.I., Thrombocytosis: When is an incidental finding serious? Cleveland Clinic journal of medicine, 2006. **73**(8): p. 767-774.
- [80]. Schafer, A.I., Thrombocytosis. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(12): p. 1211-1219.
- [81]. Kondo, T., et al., Familial Essential Thrombocythemia Associated With One-Base Deletion in the 5'-Untranslated Region of theThrombopoietin Gene. Blood, 1998. **92**(4): p. 1091-1096.
- [82]. KOUAKOU, M.K.L.R., Les thrombopathies: étude bibliographique. 2009.
- [83]. Payrastre, B., M.-C. Alessi, and P. Sie, Physiopathologie des thrombopathies constitutionnelles. Sang Thrombose Vaisseaux, 2014. **26**(6): p. 300-316.
- [84]. Belluci, S. and J. Caen, Les thrombopathies constitutionnelles. 1985.
- [85]. Bevan, J.A., et al., Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents. The Journal of pediatrics, 2001. **138**(6): p. 856-861.
- [86]. Lawrence, Y., et al., Extreme leukocytosis in the emergency department. Journal of the Association of Physicians, 2007. **100**(4): p. 217-223.
- [87]. Deibener-Kaminsky, J., et al., Signification d'une hyperleucocytose marquée et de la formule sanguine dans les situations d'urgence. La Revue de médecine interne, 2011. **32**(7): p. 406-410.
- [88]. Fenneteau, O. and E. Lainey. Valeur diagnostique du myélogramme au cours des pathologies constitutionnelles de l'enfant. in Annales de Biologie Clinique. 2007.
- [89]. Donadieu, J. and O. Fenneteau, Neutropénies constitutionnelles et acquises. EMC-Hématologie, 2005. **2**(3): p. 158-186.
- [90]. Hamon, I. and A. Miton, Prise en charge néonatale des allo-immunisations Rhésus sévères après exsanguinotransfusion in utero: vers une nouvelle stratégie. Archives de Pédiatrie, 2002. **9**(10): p. 1078-1082.
- [91]. Monpoux, F., et al., Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. Archives de pédiatrie, 2009. **16**(9): p. 1289-1294.
- [92]. ODIEVRE, M., Classification des causes d'ictère néonatal. Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 1996. **3**(2): p. 113-20.

- [93]. Labrune, P., Exploration d'un ictère néonatal. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 2001. **4**(2): p. 127-32.
- [94]. Labrune, P. and P. Trioche, *La maladie de Gilbert en 1998*. 1998, Elsevier Masson.
- [95]. Monaghan, G., et al., Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *The Lancet*, 1996. **347**(9001): p. 578-581.
- [96]. Yamamoto, K., et al., Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler–Najjar syndrome type II. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1998. **1406**(3): p. 267-273.
- [97]. Trioche, P., et al., Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome. *Archives of disease in childhood*, 1999. **81**(4): p. 301-303.
- [98]. Ciotti, M., et al., Genetic defects at the UGT1 locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis. *American journal of medical genetics*, 1997. **68**(2): p. 173-178.
- [99]. Kren, B.T., et al., Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler–Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999. **96**(18): p. 10349-10354.
- [100]. de Sage-Femme, D.d.E. and M. BELLAVARY, Ictère du nouveau-né et sortie de maternité.
- [101]. Aboussad, A., et al., L'infection néonatale au Maroc. Etude prospective a propos de 100 cas. *Médecine et maladies infectieuses*, 1996. **26**(3): p. 322-326.
- [102]. Vauloup-Fellous, C., E. Bouthry, and L. Grangeot-Keros. Infections materno-fœtales: difficultés diagnostiques et prise en charge maternelle. in *Annales de Biologie Clinique*. 2013.
- [103]. Aujard, Y., Infections materno-fœtales. *Archives de pédiatrie*, 2009. **16**(6): p. 880-882.
- [104]. Aujard, Y., Épidémiologie des infections néonatales bactériennes primitives. *Archives de pédiatrie*, 1998. **5**: p. 200s-203s.

- [105]. Habzi, A. and S. Benomar, Les infections nosocomiales néonatales. *Journal de pédiatrie et de puericulture*, 2001. **14**(7): p. 419-424.
- [106]. Guibert, M. and C. Boithias, Infections nosocomiales néonatales. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 1999. **2**(2): p. 95-103.
- [107]. Plunkett, A. and J. Tong, Sepsis in children. *bmj*, 2015. **350**: p. h3017.
- [108]. Öncel, S., Sepsis in Children, in *Intensive Care*. 2017, InTech.
- [109]. Mendez, D. and R. Lapus, Sepsis in Children. *Journal of Emergency Medicine, Trauma and Surgical Care*, 2015. **2**(2): p. 10-19.
- [110]. Lorotte-Namouni, S., C. Clamadieu, and P.-H. Jarreau, Détresses respiratoires du nouveau-né (en dehors des malformations et des maladies génétiques ou constitutionnelles). *EMC-Pédiatrie*, 2004. **1**(2): p. 152-170.
- [111]. Hermansen, C.L. and K.N. Lorah, Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician*, 2007. **76**(7): p. 987-94.
- [112]. Mathur, N., K. Garg, and S. Kumar, Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian pediatrics*, 2002. **39**(6): p. 529-538.
- [113]. Simunek, V.Z., Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2008. **37**(1): p. S7-S15.
- [114]. Simunek, V.Z., Asphyxie périnatale à terme: diagnostic, pronostic, éléments de neuroprotection. *Archives de pédiatrie*, 2010. **17**(5): p. 578-582.
- [115]. Zupan-Simunek, V., H. Razafimahefa, and L. Caeymaex, Asphyxie per-partum du nouveau-né à terme-Pronostic neurologique des asphyxies périnatales à terme. 2008.
- [116]. Gire, C., et al., Encéphalopathie hypoxo-ischémique du nouveau-né à terme. Apport de l'électroencéphalogramme et de l'IRM ou de la TDM à l'évaluation pronostique. À propos de 26 observations. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2000. **30**(2): p. 97-107.
- [117]. TEDJINI, N. and K. MOSTEFA OUI, retard de croissance intra uterin. 2013.
- [118]. Lepeyre, C., et al., État de santé, suivi et qualité de vie à moyen terme d'enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage de type III. *Archives de Pédiatrie*, 2013. **20**(10): p. 1096-1104.

- [119]. Pedersen, R.N., et al., Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Archives of Disease in Childhood*, 2012. **97**(3): p. 227-232.
- [120]. Spitz, L., Oesophageal atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007. **2**(1): p. 24.
- [121]. Villain, E., Bloc auriculo-ventriculaire complet de l'enfant. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2012. **4**(2): p. 163-170.
- [122]. Messai, S., A. Maakel, and D. Grua, Bloc auriculo-ventriculaire congénital: A propos d'un cas. *Journal Européen des Urgences*, 2005. **18**(3): p. 169-172.
- [123]. Di Maio, M. and L. Langevin, Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. *Archives de pédiatrie*, 1998. **5**(10): p. 1156-1161.
- [124]. FOUAD, M.S., les ictères neonatals intenses d'origine indeterminée.
- [125]. Sender, A. and V. De Lachaux, Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. *Encycl Med Chir (Elsevier, SAS, Paris) Pédiatrie*, 1992.
- [126]. Gabilan, J., Traitement pharmacologique de l'ictère du nouveau-né. Un nouvel essor. *Archives de pédiatrie*, 1998. **5**(11): p. 1274-1278.
- [127]. Vial-Courmont, M., et al., Épidémiologie de l'infection bactérienne maternofoetale: expérience d'un centre périnatal. *Journal de pediatrie et de puericulture*, 2000. **13**: p. S4-S9.
- [128]. Aujard, Y., Méningites bactériennes du nouveau-né: aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 1999. **2**(1): p. 65-71.
- [129]. Eric, G., M. Jane, and S. Martin, Recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés > 34 semaines avec des facteurs de risque pour une infection bactérienne périnatale (sepsis néonatal précoce). 2013.
- [130]. Simunek, V.Z., et al., Avancées médicales et progrès techniques en réanimation néonatale. 2007.
- [131]. Saugstad, O.D., et al., Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: follow-up at 18 to 24 months. *Pediatrics*, 2003. **112**(2): p. 296-300.
- [132]. Tan, A., et al., Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth (Cochrane Review). *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2005. **88**: p. 97-99.

- [133]. Klinger, G., et al., Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 2005. **90**(1): p. F49-F52.
- [134]. Halliday, H.L. and D.G. Sweet, Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. The Cochrane Library, 2001.
- [135]. Velaphi, S. and D. Vidyasagar, Intrapartum and postdelivery management of infants born to mothers with meconium-stained amniotic fluid: evidence-based recommendations. Clinics in perinatology, 2006. **33**(1): p. 29-42.
- [136]. Perlman, J.M., Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics, 2006. **117**(Supplement 1): p. S28-S33.
- [137]. Gluckman, P.D., et al., Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. The Lancet, 2005. **365**(9460): p. 663-670.
- [138]. Shankaran, S., et al., Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(15): p. 1574-1584.
- [139]. Tracy, C.M., et al., 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(14): p. 1297-1313.
- [140]. Huissoud, C., et al., Surveillance biologique de la grossesse: le point de vue du clinicien. Revue Francophone des Laboratoires, 2008. **2008**(402): p. 23-31.
- [141]. Francais, C.N.d.G.e.O., Text of the guidelines for prevention of fetomaternal rhesus-D allo-immunization. Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction, 2006. **35**(1 Suppl): p. 1S131.
- [142]. Putet, G., Régulation du métabolisme du fer et prévention de l'anémie du prématuré. Les JTA, 1996.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

التشوهات الدموية عند حديثي الولادة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عصام اليحيوي

المولد في: 04 أبريل 1991 بأزيلال

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الرضع حديثي الولادة – عد الدم الكامل – تشوهات دموية –
أمراض حديثي الولادة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرفة

أعضاء

{

السيدة: أمينة بركات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية