



UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

ANNEE 2009

Thèse N° 89

## LES ICTERES NEONATALS EXPERIENCE DU CHU MOHAMMED VI

---

### THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../ 2009

### PAR

Mlle **HASSNA TAIRAN**

Née le 29/09/1982 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

### MOTS-CLES :

ICTERE NEONATAL –HYPERBILIRUBINEMIE –INFECTION NEONATALE-ICTERE  
NUCLEAIRE -PHOTOTHERAPIE

---

### JURY

Mr. <b>M. SBIHI</b> Professeur agrégé de Pédiatrie	PRESIDENT
Mr. <b>A. ABOUSSAD</b> Professeur agrégé de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mr. <b>M. BOUSKRAOUI</b> Professeur agrégé de Pédiatrie	} JUGES
Mme. <b>I. AIT SAB</b> Professeur agrégée de Pédiatrie	
Mr. <b>H. ASMOUKI</b> Professeur agrégé de Gynécologie–Obstétrique	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر  
نعمتك التي أنعمت عليّ  
وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحا ترضاه وأصلح لي  
في ذريتي إني تبت إليك  
وإني من المسلمين"

## Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948.*

---

**UNIVERSITE CADI AYYAD  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH**

DOYEN HONORAIRE : Pr. MEHADJI Badie-azzamann  
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH Sabah  
: Pr. AIT BEN ALI Said  
: Pr. BOURAS Najib

**ADMINISTRATION**

DOYEN : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI  
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET : Pr. Ahmed OUSEHAL  
COOPERATION  
VICE DOYEN AUX AFFAIRES : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD  
PEDAGOGIQUES

**PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique A
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-physiologie
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie

---

Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique B
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie



## **PROFESSEURS ASSISTANTS**

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
Pr. AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
Pr. ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
Pr. ATMANE	El Mehdi	Radiologie
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
Pr. CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
Pr. CHAIB	ALI	Cardiologie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. Drissi	Mohamed	Anesthésie – Réanimation
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie (Néonatalogie)
Pr. EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie

---

Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. MOUFID	Kamal	Urologie
Pr. NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
Pr. QACIF	Hassan	Médecine Interne
Pr. TASSI	Nora	Maladies Infectieuses
Pr. ZOUGAGHI	Leila	Parasitologie –Mycologie



*DEDICACES*

# *Je dédie cette thèse...*

## *A mes très chers parents,*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.*

## *A la mémoire de mes grands pères*

*Que vos âmes reposent en paix et que Dieu, le tout puissant, vous comble de ses biens faits.*

## *A ma très chère sœur Hanane* *A mon très cher frère Mourad*

*Vous savez que l'affection et l'amour fraternels 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 qu'il vous apporte bonheur, longue vie et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

## *A mes amies Hind ,Hind et Youness*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

---

*A la famille TAIRAN*  
*A la famille ROUICH*

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,*

*A mes très chers collègues et amis*

*Mouna, Sana, Laila, Jinane, Amal TOUITI, Amal RAMI, Safini, Fatima, Loubna, Ibtissam, Lalla fatima ezzahra, Aicha, Bouchra, Soumaya, Majdouline, Safaa Lydia, Ameer, Montassir, Fayçal, Badre, Mohammed reda, Mehdi, othmane, Youssouf, Christian, Abdessamad, Abdellatif, Loubna, Zakia, Hasna, Hicham, Dr M. ETTIFAKI, .....✍*

*Merci pour les bons moments passés ensemble. Que chacune et chacun trouve ici l'expression de mon profond attachement. Puisse Allah nous assister dans nos projets et guider nos pas dans la future vie professionnelle active. Amen.*

*A tous les autres que n'ai pu citer.....✍*

*Avec mon affection pour vous, toutes et tous.*

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

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

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*

---



*REMERCIEMENTS*

***A notre rapporteur de thèse : Pr. A ABOUSSAD chef de service de Néonatalogie au  
CHU Mohammed VI***

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

***A notre maître et président de thèse : Pr. M SBIHI chef de service de Pédiatrie B au  
CHU Mohammed VI***

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements

***A notre maître et juge Pr. M. BOUSKRAOUI professeur agrégé de Pédiatrie A au  
CHU Mohammed VI***

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

***A notre maître et juge de thèse Pr. I.AIT SAB professeur agrégé de Pédiatrie au  
CHU Mohammed VI***

Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

***A notre maître et juge Pr.H. ASMOUKI professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique au  
CHU Mohammed VI***

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.

***Au Pr. M Amine chef de service d'épidémiologie clinique***

Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la profonde estime que nous portons à votre personne. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport. Veuillez accepter, Professeur, l'expression de nos remerciements les plus distingués.

---

***A Dr L. Adrmouch résidente au service d'épidémiologie:***

Nous vous sommes reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus distingués.

***A Pr.J EL HOUDZI***

Nous connaissons ses qualités professionnelles et humaines. Nous lui sommes reconnaissants de l'aide apporté lors de l'élaboration de ce travail. Qu'elle soit vivement remerciée.

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



*ABBREVIATIONS*

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AG** : âge gestationnel

**ATCD** : antécédent

**BSS** : bosse séro-sanguine

**BST** : bilirubine sanguine totale

**B** : bilirubine

**BGT** : bilirubine glucuronyl-transférase

**BTC** : bilirubinometre transcutané

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**CRP** : c-réactive protéine

**CIA** : communication inter-auriculaire

**CIV** : communication inter-ventriculaire

**CAV** : communication auriculo-ventriculaire

**°C** : degré celsius

**ECBU** : examen cyto bactériologique des urines

**EST** : exSANGUINO6TRANSFUSION

---

**G6PD** : *Glucose-6-phosphate dehydrogenase*

**HTA** : hypertension artérielle

**H** : heure

**J** : jour

**NB** : nombre

**RH** : rhésus

**RCIU** : retard de croissance intra-utérin

**SA** : semaine d'aménorrhée

**SNN** : souffrance néonatale

**USA** : ETATS-UNIS

**VDRL** : Veneral Disease Research Laboratory

---



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	4
Matériel et méthodes .....	5
<b>RESULTATS</b> .....	6
<b>I- Epidémiologie</b> .....	7
1- Le sexe.....	7
2- La profession du père.....	7
3- L'origine géographique.....	8
4- Niveau socio-économique.....	8
5- L'age à l'admission.....	9
<b>II- Enquête anamnestique</b> .....	10
1- Cansanguinité .....	10
2- Suivi de la grossesse .....	10
3- Groupage de la mère .....	10
4- Pathologies liées à la grossesse .....	11
5- Accouchement .....	11
5-1 Lieu d'accouchement .....	11
5-2 Mode d'accouchement.....	11
6- Etat à la naissance .....	12
6-1 Age gestationnel .....	12
6-2 Apgar .....	12
<b>III- Etude clinique</b> .....	13
1- Délai d'apparition de l'ictère .....	13
2- Signes cliniques associés.....	13
2-1 Signes neurologiques .....	13
2-2 Signes digestifs .....	14
2-3 Syndrome malformatif.....	14
2-4 Signes respiratoires .....	14
2-5 Signes hémorragiques .....	14
2-6 Signes cutanés.....	15
<b>IV- Etude paraclinique</b> .....	16
1- Hémogramme.....	16
2- Dosage de la bilirubine.....	16
3- Taux de bilirubine libre.....	17
4- Groupage du nouveau-né.....	17
5- BACTERIOLOGIE.....	17

---



IV- Prise en charge thérapeutique.....	52
1- Photothérapie.....	52
2- Exsanguino-transfusion.....	61
2-1 Indications.....	61
2-2 Effets secondaires .....	62
3- Perfusion d'albumine.....	64
4- Les inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.....	64
5- Traitement pharmacologique.....	64
V- Evaluation de l'évolution et complications.....	65
1- Surveillance.....	65
2- Complications.....	70
VI- Dépistage et prévention.....	72
CONCLUSION.....	76
ANNEXES .....	78
RESUMES.....	86
BIBLIOGRAPHIE.....	90

---



*INTRODUCTION*

L'ictère est de loin le plus fréquent des symptômes observés à la période néonatale, puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés. L'ictère à bilirubine libre concerne 60% des nouveaux-nés à terme et 90% des prématurés [1].

Son incidence est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, et des sorties précoces des maternités et des services de pédiatrie.

Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous estimation fréquente. L'anamnèse reste fondamentale et doit rechercher des situations à risque; telles que des incompatibilités sanguines foeto-maternelles, l'existence d'un contexte évocateur d'une infection foeto-maternelle, la prématurité, les antécédents familiaux d'hémolyse, de traumatisme obstétrical, d'une souffrance fœtale aigue avec acidose, l'utilisation de médicaments, et le jeun prolongé. L'appréciation de la gravité doit être faite aussi sur le plan biologique par la mesure de la concentration de bilirubine.

Il s'agit d'une manifestation banale au cours de la première semaine de vie, mais qui peut toutefois atteindre dans certains cas une intensité telle qu'elle fait courir le risque de l'ictère nucléaire, une complication de haute gravité, d'ue à la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux. Il ne se manifeste pas chez les nouveaux-nés à terme dont la concentration de Bilirubine sanguine totale demeure inférieur à 340  $\mu\text{mol/L}$ , et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 425  $\mu\text{mol/L}$ . Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement [2, 3].

L'évaluation de l'ictère et de son évolution ne peut être assurée par la seule inspection clinique, d'où la nécessité d'une « approche systémique » de la prise en charge, c'est-à-dire une démarche codifiée et appliquée dans le cadre de l'organisation d'une chaîne de surveillance.

---

## **L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI**

---

Vu le mauvais pronostic de cette affection ; il faut insister sur la prévention par le renforcement de la surveillance de la femme enceinte, la médicalisation des accouchements et une meilleure coordination entre obstétriciens et pédiatres.

Les objectifs de ce travail sont :

- Etudier la fréquence de cette pathologie.
- Analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives.
- Discuter les modalités thérapeutiques.





*MATERIEL  
ET  
METHODES*


**Matériel :**

Cette étude porte sur 363 cas d'ictère cutanéomuqueux colligés durant 2 ans entre 2005 et 2006 dans le service de néonatalogie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous avons retenu tout nouveau-né âgé entre 0 et 30 jours de vie présentant un ictère cutanéomuqueux soit au cours de l'admission, soit au cours de l'hospitalisation. Cette étude inclue les nouveaux-nés à terme et les prématurés.

**Méthodes :**

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



*RESULTATS*

## I. EPIDEMIOLOGIE :

Du janvier 2005 jusqu'à fin Décembre 2006, le service de néonatalogie du CHU Mohammed VI de Marrakech, a enregistré 363 cas d'ictère néonatal sur 1439 cas d'hospitalisation néonatale, avec une incidence de 25,2% des hospitalisations pendant la période d'étude.

### 1- Sexe :

**Tableau I : Répartition selon le sexe.**

	Nb cas	%
Garçon	209	57.5
Fille	152	41.9
Non précisé	2	0.6
Total	363	100

La répartition selon le sexe montre une prédominance masculine parmi les nouveaux-nés atteints de l'ictère néonatal.

### 2- Profession du père :

Dans 20.4% des cas, les pères sont des journaliers avec un revenu instable. Dans 13.8% des cas, les pères sont des cadres moyens. Dans 8% des cas les pères vivent sans professions, et seulement dans 3 cas soit 0.8% des cas, les pères sont des cadres supérieurs.

**Tableau II : Répartition selon la profession du père**

	Nb cas	%
Non précisé	175	48.2
Journalier	74	20.4
Cadre moyen	50	13.8
Commerçant	32	8.8
Sans	29	8
Cadre supérieur	3	0.8
Total	363	100

### 3- Origine géographique :

---

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

La majorité des parturientes provient du milieu urbain. A noter que dans 21.5% des cas la provenance des femmes n'a pas été précisée sur les dossiers.

**Tableau III : La provenance des parturientes**

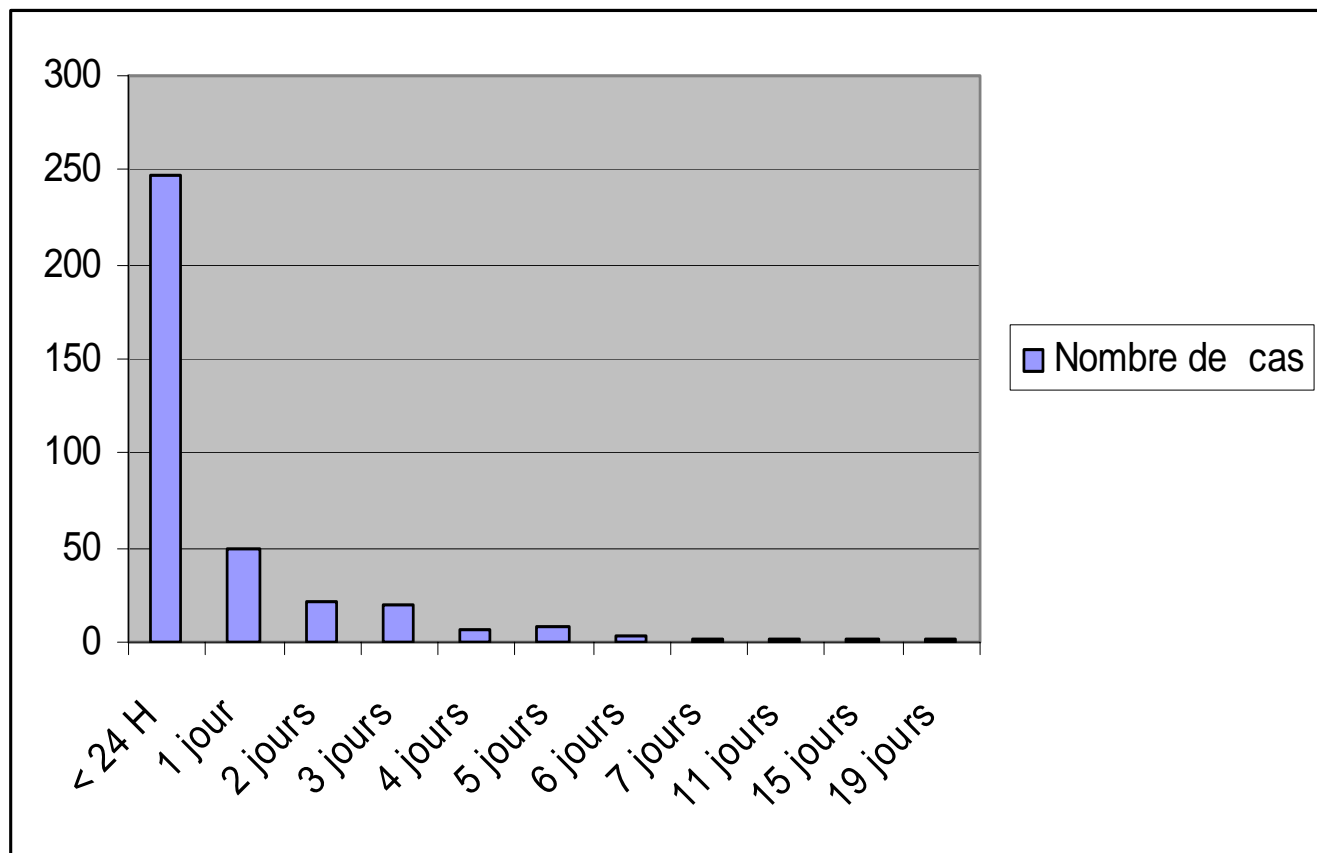
	<b>Nb cas</b>	<b>%</b>
Urbaine	165	45.5
Rurale	120	33
Non précisée	78	21.5
Total	363	100

### **4- Niveau socio-économique :**

45.7% de nos malades sont issus d'un niveau socio-économique défavorisé, avec absence de couverture sociale et dont le chef de famille exerce une profession avec ou sans revenu fixe et inférieure au service.



5- L'âge à l'admission :



**Figure 3** : Répartition selon l'âge à l'admission

---

## II. ENQUETE ANAMNESTIQUE :

### 1- Consanguinité :

La consanguinité a été relevée dans 47 cas soit 12.9 % des cas.

### 2- Suivi de la grossesse :

208 des grossesses ont été suivies soit 57.3 %

- 69 femmes ont suivi leurs grossesses en privé.

- 56 femmes ont suivi leurs grossesses dans des centres de santé proches à leurs domiciles.

### 3- Groupage de la mère :

**Tableau V : Groupage - rhésus des femmes à l'admission**

	Nb cas	%
Fait	125	34.4
Non fait	41	11.3
Non précisé	197	54.3
Total	363	100

34.4% des parturientes connaissent leurs groupages-rhésus, alors que 11.3% ont déclaré qu'elles n'ont pas fait ce bilan. Dans 197 cas soit 54.3% des cas, le groupage-rhésus n'a pas été rapporté dans les dossiers.

---

---

#### 4- Pathologies liées à la grossesse :

**Tableau VI : Principales pathologies liées à la grossesse**

	Nb cas	%
Infection génitale	158	43.5
Infection urinaire	111	31.2
Prise médicamenteuse	101	27.8
HTA gravidique	29	8
Eclampsie	22	5
Diabète	12	3.3
Traumatisme obstétrical	3	0.8

L'infection représente la principale pathologie associée au cours de la grossesse, suivie de l'hypertension artérielle gravidique, l'éclampsie et le diabète.

#### 5- Accouchement:

##### 5-1 Lieu d'accouchement :

Tous les accouchements ont été médicalisés soit 100% dont :

- 328 accouchements au CHU Mohammed VI, soit 90.3% des cas.
- 15 dans des maisons d'accouchements publiques de la ville, soit 5,5% des cas.
- 20 dans des cliniques privées de la ville, soit 4,2% des cas.

##### 5-2 Mode d'accouchement :

Dans 358 cas :

- 257 accouchements par voie basse eutocique soit 70.8 %.
  - 101 accouchements par césarienne soit 27.8 %.
- 
-

## 6- Etat à la naissance :

### 6-1 Age gestationnel :

- 177 nouveaux-nés avaient un âge gestationnel entre 37 et 42 SA soit 48.7%
- 153 avaient un âge gestationnel < 37 SA soit 42.1%
- 4 nouveaux-nés avaient un dépassement de terme > 42 SA.
- Dans 29 observations on n'a pas précisé le terme de la grossesse.

### 6-2 Apgar :

**Tableau VII : Apgar à 1 minute**

	Nb cas	%
≤ 3	4	1.1
4 - 7	134	36.9
> 7	183	50.4
Non précisé	42	11.6
Total	363	100

Évalué à 1 minute, l'apgar a été caractérisé par la SNN modérée dans 36.9%, sévère dans 1.1% et un état normal dans 50.4%.

**Tableau VIII : Apgar à 5 minutes**

	Nb cas	%
≤ 3	0	0
4 - 7	34	9.4
> 7	287	79
Non précisé	42	11.6
Total	363	100

Évalué à 5 minutes, il a été caractérisé par la SNN modérée dans 9.4%, et un état normal dans 79%.

---

### III. ETUDE CLINIQUE :

#### 1- Délai d'apparition de l'ictère :

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

	Nb cas	%
< 36 heures	18	5
36 heures - 1 semaine	335	92.3
1 semaine - 3 semaines	7	1.8
> 3 semaines	1	0.3
Non précisé	2	0.6
Total	363	100

L'ictère est précoce dans 5% des cas seulement. Dans un cas un nouveau-né a été admis à J 19 de sa naissance pour un ictère tardif.

#### 2- Signes cliniques associés :

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

	Nb cas	%
Anomalies neurologiques	166	45.7
BSS	48	13.2
Céphalématome	22	6.1
Hépatomégalie	13	3.6
Fièvre	9	2.5
Anomalies digestives	5	1.4
Splénomégalie	4	1.1

##### 2-1 Les signes neurologiques retrouvés sont :

- Hypotonie dans 167 cas soit 46 % des cas
  - Bombement de la fontanelle dans 6 cas soit 1.6 % des cas
  - Convulsions dans 5 cas soit 1.4 % des cas
  - Raideur de la nuque dans 4 cas soit 1.1 % des cas
  - Disparition des réflexes archaïques dans 3 cas soit 0.8 % des cas
  - Refus de tétée dans 2 cas soit 0.5 % des cas
-

2-2 Les signes digestifs rapportés sont :

- Vomissements lactés avec ballonnement abdominal dans 2 cas soit 0.5 % des cas.
- Moelena dans 2 cas hospitalisés, soit 0.5 % des cas.
- Constipation et retard de l'émission du méconium dans un cas soit 0.25 % des cas.

2-3 Syndrome malformatif :

- Dans 3 cas, soit 0.8 %, représenté par la trisomie 21.

2-4 Les signes respiratoires :

**Tableau X : signes respiratoires :**

	Nb cas	%
Détresse respiratoire	100	27.5
Cyanose	45	12.4
Apnées	2	0.5

2-5 Les signes hémorragiques :

**Tableau XI : signes hémorragiques :**

	Nb cas	%
Hémorragie ombilicale	2	0.5
Hémorragie sous -conjonctivale	2	0.5
Epistaxis	1	0.25
Hématémèses	2	0.5
Rectorragies	1	0.25
Moelena	2	0.5

---

---

2-6 Les signes cutanés :

Tableau XII : signes cutanés :

	Nb cas	%
Omphalite	7	1.9
Pustules	2	0.5
Pâleur cutanée	30	8.3
Abcès du cou	1	0.25
Ichtyose congénitale	1	0.25
Lésion macérée	1	0.25
Lésions bulleuses	1	0.25
Macules	1	0.25
Sclérème	1	0.25

#### IV. ETUDE PARACLINIQUE :

Des examens biologiques et radiologiques ont été réalisés dans le cadre du bilan étiologique de l'ictère néonatal.

##### 1- Hémogramme :

**Tableau XIII : Les anomalies rencontrées à l'hémogramme**

	Nb cas	%
Hyperleucocytose	35	9.6
Leucopénie	189	52.1
Thrombopénie	25	6.9
Anémie	31	8.5

Tous les nouveaux-nés ont bénéficiés d'un hémogramme à l'admission, un bilan nécessaire dans la conduite diagnostique et thérapeutique.

##### 2- Dosage de la bilirubine :

**Tableau XIV : Le nombre de résultats recueillis**

	Nb cas	%
Fait	66	18
Non fait	297	82
Total	363	100

Le dosage du taux de la bilirubine a été jugé nécessaire chez tous les nouveaux-nés présentant un ictère précoce; mais par faute de moyen, il n'a été réalisé que chez 66 nouveaux-nés seulement.

---

---

### 3- Taux de bilirubine libre :

**Tableau XV : Répartition des cas selon le taux de bilirubine libre**

Taux mg / l	Nb cas	%
< 100	24	36
100 - 150	26	39
150 - 250	10	15
> 250	6	10

### 4- Groupeage du nouveau-né :

**Tableau XVI : Nombre de nouveaux-nés qui ont nécessité un groupeage- Rh**

	Nb cas	%
Fait	39	10.7
Non fait	324	89.3
Total	363	100

Ce bilan a été réalisé en fonction de l'orientation étiologique vers l'origine hémolytique de l'ictère. Il a été demandé chez des nouveaux-nés présentant un ictère précoce et intense, et chez des bébés cliniquement sains mais leurs mamans sont rhésus négatif.

D'autres examens ont été demandés en fonction du contexte clinique

### 5- Bactériologie :

**Tableau XVII : La ponction lombaire**

	Nb cas	%
Faite	156	43
Non faite	207	57
Total	363	100

Elle a été effectuée chez des nouveaux-nés avec des signes cliniques orientant vers la méningite. Elle s'est révélée positive en faveur d'une méningite chez 3 nouveaux-nés soit dans 2% des cas.

---

---

**Tableau XIX : L'examen cyto bactériologique des urines :**

	Nb cas	%
Fait	1	0.3
Non fait	362	99.7
Total	363	100
Positif	0	0
Négatif	1	100

Il s'agit d'un bilan demandé systématiquement devant la suspicion d'une infection, mais par faute de moyens il a été réalisé chez un seul nouveau-né.

## **6- Dosage de la CRP :**

**Tableau XVIII : Les nouveaux-nés ayant nécessité un dosage de la CRP**

	Nb cas	%
Fait	314	86.5
Non fait	49	13.5
Total	363	100
Positive*	115	36.6
Négative*	199	63.4

\*Positive à partir d'un taux de 12 mg / l

---

---

## 7- TSH-T4 :

**Tableau XX : Bilan de l'hypothyroïdie**

	Nb cas	%
Fait	1	0.3
Non fait	362	99.7
Anormal	0	0
Normal	1	100

Le dosage de TSH-T4 a été réalisé chez un nouveau-né admis pour un ictère néonatal tardif associé à une constipation et une prise de poids excessive.

## 8- Bilan radiologique :

**Tableau XXI : Radiographie pulmonaire :**

	Nb cas	%
Faite	35	9.6
Normale	23	65.7
Anormale	12	34.3
Opacité pulmonaire	8	66.6
Pneumothorax	1	8.4
Cardiomégalie	2	16.6
Fracture de la clavicule	1	8.4

## 9- Sérologie syphilitique :

Elle a été réalisée chez un cas et s'est révélée positive, en faveur d'une syphilis néonatale.

---

---

## V. ETIOLOGIES :

**Tableau XXII : Principales étiologies de l'ictère néonatal**

	Nb cas	%
Infection néonatale	295	81
Prématurité	138	38
Incompatibilités foeto-maternelles	12	3.3
Physiologique	24	6.6
Céphalhématome - BSS	8	2.3

**Tableau XXIII : Autres maladies associées :**

	Nb cas	%
SNN	103	28.5
RCIU	47	13
Cardiopathie congénitale	17	
- CIA	5	1.4
- CIV	4	1.1
- PCA	4	1.1
- Foramen ovale perméable	2	0.5
- Sténose pulmonaire	1	0.25
- CAV	1	0.25
Trisomie 21	3	0.8
Méningite	3	0.8
Déshydratation	2	0.5
Maladie d'Hirschsprung	1	0.25
Hypothyroïdie	1	0.25
Oesophagite	1	0.25
Kyste hépatique	1	0.25

---

---

## VI. TRAITEMENT :

**Tableau XXIV : Les différentes thérapeutiques instaurées**

	Nb cas	%
Photothérapie	67	18.5
Bi antibiothérapie	296	81.5
Exsanguino-transfusion	2	0.6
Phénobarbital	103	28.4

## VII. EVOLUTION :

L'évolution à court terme a été marquée par la survenue de 44 décès soit 12.1% et par la survenue d'autres complications dans le reste, soit dans 6.55% des cas. Ces complications figurent dans le tableau suivant. A noter que dans 7 cas l'évolution n'a pas été précisée.

**Tableau XXIV : Complications survenues au cours de l'hospitalisation**

	Nb cas	%
Oui	68	18.65
Non	288	79.35
Non précisées	7	2
Total	363	100
Ictère nucléaire	1	1.4
Décès	44	64.7
Convulsions	8	11.8
Bradycardie	8	11.8
Vomissements incoercibles	4	5.9
Déshydratation	2	3
Sepsis	1	1.4

**Tableau XXV : Causes de décès :**

	Nb cas	%
Détresse respiratoire néonatale	14	31.8
Apnée	10	22.8
Inhalation	5	11.4
Syphilis néonatale	1	2.2
Hématémèses	1	2.2
Hémorragie pulmonaire	1	2.2
Non précisée	12	27.4
TOTAL	44	100

La détresse respiratoire a constitué la première cause du décès, suivie par l'apnée et l'inhalation. Ces deux dernières causes ont été constatées chez des prématurés.

**Tableau XXVI : Age au décès :**

	Nb cas	%
< 12 heures	0	0
12 h - 24 h	2	4.5
24 h - 3 jours	11	25
3 j - 7 j	24	54.5
> 7 j	7	16



*DISCUSSION*

## I- Introduction : [4]

L'ictère néonatal a été décrit d'abord dans des manuels chinois il y'a 1000 ans, et dès le 18<sup>ème</sup>- 19<sup>ème</sup> siècle dans des thèses médicales, des essais et des manuels. En 1875 Orth décrit pour la première fois l'ictère nucléaire.

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né expliquent la grande fréquence avec laquelle survient, à cet âge de la vie, un ictère. Habituellement, l'hyperbilirubinémie non conjuguée reflète un phénomène normal de transition, sans gravité ni conséquence. Cependant elle peut être grave lorsqu'elle est à forte concentration sérique et mettre ainsi le nouveau-né en danger par le biais de la neurotoxicité.

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème contenu dans l'hémoglobine et les hémoprotéines. Cette transformation de l'hème résulte de réactions enzymatiques mettant principalement en jeu l'hème oxygénase et la bilirubine réductase. La bilirubine est un pigment hydrophobe, toxique, qui circule dans le sang sous forme liée à l'albumine. La fraction non conjuguée et non liée à l'albumine est potentiellement neurotoxique. Au niveau hépatique la bilirubine est captée et peut être liée à la ligandine. Ensuite arrive l'étape de la glucuroconjugaison puis les dérivés mono ou diglucuroconjugués de la bilirubine sont éliminés dans la bile.

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

- En intra-utérin, la bilirubine produite est conjuguée et épurée par le foie maternel; après la naissance, il faut quelques jours pour que les mécanismes d'épuration propre du nouveau-né parviennent à équilibrer la production de ce pigment; pendant ce temps, la bilirubine s'accumule dans l'organisme, entraînant un ictère cutané (muqueux et conjonctival) et une hyperbilirubinémie indirecte.
-

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

- Chez le nouveau-né, la production de bilirubine est accrue car la masse totale de l'hémoglobine est importante et la durée de vie des hématies est plus courte.
- La bilirubine qui circule dans le sang fixée à l'albumine, peut être déplacée de sa liaison par des situations fréquentes telles l'acidose ou l'utilisation de médicaments interférant dans la liaison bilirubine- albumine ; de plus , l'hypo albuminémie n'est pas exceptionnelle en période néonatale, surtout chez le prématuré.
- Au niveau hépatique, la synthèse de la ligandine n'apparaît qu'au cours des premiers jours de vie, favorisant le reflux hépatique de la bilirubine non conjuguée et contribuant à l'élévation de la bilirubinémie plasmatique. Certaines molécules tel que le Phénobarbital augmentent la concentration de la ligandine.
- Par ailleurs l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase est basse à la naissance et ne va s'accroître que progressivement au cours des premières semaines de vie, surtout chez le prématuré mais aussi par l'inhibition de ce système enzymatique dans certains cas de l'allaitement au sein; cette activité enzymatique peut être favorisée par certains médicaments (Phénobarbital, Dexaméthasone, Clofibrate).
- L'absence initiale de flore bactérienne dans le tube digestif du nouveau-né ne permet pas de dégrader la bilirubine conjuguée.
- Certains facteurs présents dans le lait maternel contribuent à l'accroissement de la circulation entero-hépatique de la bilirubine. Les données suggèrent que le risque d'ictère du lait maternel est significativement augmenté chez les nouveaux-nés qui ont des polymorphismes génétiques dans les séquences codantes de gènes UDPGT1A1 ou OATP2. Bien que le mécanisme qui provoque ce phénomène n'est pas encore élucidé.

Ce pigment en s'accumulant dans l'organisme va intéresser tous les organes, mais surtout le foie, le sang, la peau, et le cerveau avec risque potentiel constant d'ictère nucléaire qui justifie la plus grande rigueur dans la conduite diagnostique et thérapeutique.

---

## II- Epidémiologie:

### 1- Fréquence :

L'ictère néonatal est un symptôme qui reste très fréquent puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveaux-nés et l'étude du CHU Rabat le retrouve chez plus d'un quart des patients hospitalisés [5], ce qui est le cas dans notre étude. On estime que 60 % des nouveaux-nés à terme font une jaunisse et que 2 % atteignent une concentration de BST supérieure à 340  $\mu\text{mol/L}$  [6,7]. C'est l'ictère à bilirubine libre contrairement aux cholestases néonatales qui reste plus fréquent [4]. Son incidence est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, des groupes sanguins et des sorties précoces des maternités. L'incidence est plus élevée dans l'Est asiatique et chez les Indiens de l'Amérique et basse chez les Afro-Américains. Elle est estimée à 8.8 % des hospitalisations pendant 2 ans entre 2002 et 2003 dans le CHU HASSAN II de Fès [8]. Elle est de 6,5 % dans le département de pédiatrie de l'hôpital Nehru lors d'une étude incluant 551 nouveaux-nés entre 1994 et 1995 [9]. Les Grecs vivant en Grèce ont une incidence plus élevée que celles d'origine grecque vivant en dehors de la Grèce. L'incidence est plus élevée dans les populations vivant à haute altitude. Un taux d'incidence aux Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 ictères pour 1000 naissances vivantes ( $B > 350 \mu\text{mol/l}$ ) [10]. Au Danemark, en 2000-2001, une incidence de 25 pour 100 000 naissances était notée pour des ictères sévères au-delà de 385  $\mu\text{mol/l}$  [11]. Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des  $B > 350 \mu\text{mol/l}$ , de 1,5 pour 1000 naissances des  $B > 430 \mu\text{mol/l}$  et de 10 pour 100 000 naissances pour des  $B > 500 \mu\text{mol/l}$  [12].

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

Dans notre étude 363 cas ont présentés l'ictère sur 1439 soit 25.2 % des cas hospitalisés. Ils ont été hospitalisés soit pour un ictère cutanéomuqueux soit pour un autre problème de santé et qui ont présenté l'ictère au cours de leurs hospitalisations.

De nombreux progrès tels qu'un meilleur suivi des grossesses et donc du dépistage de l'allo-immunisation rhésus ou l'amélioration des appareils de photothérapie ont fait croire que l'ictère nucléaire était une pathologie du passé. Mais récemment des publications anglosaxones [13, 14] ont rapporté un nombre croissant d'ictères nucléaires, y compris chez le nouveau né à terme. Les raisons en sont probablement multiples, mais la principale semble être la généralisation des sorties très précoces avant 48 heures voir 24 heures sans réseau de soins corrects à domicile. D'autant plus que la prise en charge de l'ictère chez le nouveau-né à terme est loin d'être univoque entre les équipes comme le montre une étude de Hansen en 1996 [15].

### **2- Sexe :**

L'ictère touche plus fréquemment les garçons que les filles [5] [8] [9]. Et plusieurs auteurs le considèrent comme un facteur de risque [6]. Dans notre série également, 57.5% des nouveaux-nés ictériques hospitalisés sont des garçons.

---

---

### III – Diagnostic étiologique:

#### 1 – Apport de la clinique :

La présence de l'ictère peut être déterminée en examinant le nouveau né dans une pièce bien éclairée, pour révéler la couleur de la peau et des tissus sous-cutanés. L'ictère néonatal cutanée n'est pas perceptible à un taux sérique de bilirubine en dessous de 40 mg / L (68  $\mu$ mol par L) [16]. L'augmentation du taux de la bilirubine est accompagnée de la progression céphalo-caudale de l'ictère en commençant par la face, le tronc puis les extrémités et enfin les paumes et les plantes. Le total des taux sériques de bilirubine peut être estimé cliniquement par le degré de l'extension caudale de l'ictère :

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

Les différences de la couleur de peau entre les races, la vitesse de dépôt de bilirubine et d'autres facteurs, contribuent à la difficulté de prédire avec précision la concentration de la bilirubine en se basant uniquement sur la progression caudale [17]. L'examen physique devrait se concentrer sur l'identification de l'une des causes connues de l'ictère pathologique.

Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous estimation fréquente.

---



**Figure 4:** Aspect d'ictère cutané

(Disponible sur : [http://images.google.co.ma/imgres?imgurl=http://www.infobebes.com/var/ibb/storage/images/enfant/sante/les-maladies-de-bebe/jaunisse-du-nouveau-ne/la-jaunisse-du-nourrisson/124231-2-fre-FR/la\\_jaunisse\\_du\\_nourrisson\\_carre\\_full.jpg&imgrefurl=http://www.infobebes.com/bebe](http://images.google.co.ma/imgres?imgurl=http://www.infobebes.com/var/ibb/storage/images/enfant/sante/les-maladies-de-bebe/jaunisse-du-nouveau-ne/la-jaunisse-du-nourrisson/124231-2-fre-FR/la_jaunisse_du_nourrisson_carre_full.jpg&imgrefurl=http://www.infobebes.com/bebe))

---

L'évaluation de l'ictère et de son évolution ne peut être assurée par la seule inspection clinique [17], et des principaux travaux américains insistent sur la nécessité d'une « approche systémique » de la prise en charge, c'est-à-dire une démarche codifiée et appliquée dans le cadre de l'organisation d'une chaîne de surveillance. La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyperbilirubinémie grave semble être le recours à une mesure extrapolée de la Bilirubine sanguine totale (BST) [6]. Dans ce cadre l'académie nationale de médecine (Paris) a communiqué en 2003 des recommandations dans ce sens en insistant sur l'importance de la surveillance pluriquotidienne de l'ictère à l'aide d'un bilirubinomètre transcutané, et la continuité de la surveillance à domicile, et sur l'importance d'organiser un recueil des données et de les exploiter afin de répondre aux questions ouvertes sur la probabilité de l'ictère nucléaire en fonction du niveau maximal de bilirubine atteint [18].

Des données récentes tirées du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) [6,19] ont démontré que 185 des 289 nouveaux-nés atteints d'hyperbilirubinémie gravissime se sont présentés après leurs congés de l'hôpital. Il serait possible de procéder au dépistage universel de la BST ou de la bilirubine transcutanée (BTc) avant la période la plus à risque [6, 20, 21, 22, 23] et d'utiliser les résultats pour déterminer le profil de risque et personnaliser le suivi (figure 1). De plus, l'évaluation clinique de la jaunisse ne permet pas de diagnostiquer l'hyperbilirubinémie. La jaunisse ne ressort pas à l'examen clinique lorsque la concentration de BST est inférieure à 68  $\mu\text{mol/L}$ , et seulement 50 % des bébés dont la concentration de BST dépasse 128  $\mu\text{mol/L}$  semblent en être atteints. Riskin et al [6,24] ont démontré lors d'une étude une différence pouvant atteindre 100  $\mu\text{mol/L}$  entre l'évaluation visuelle de la concentration de bilirubine et les résultats de laboratoire. Dans une autre étude [25], on repérait la jaunisse chez tous les nouveaux-nés dont la concentration de BST dépassait 204  $\mu\text{mol/L}$ , tandis que dans une autre étude encore [26], les néonatalogistes n'ont pas remarqué de jaunisse chez 19 % des nouveaux-nés ayant une concentration de BST aussi élevée. Même si aucun essai prospectif et contrôlé n'a été mené pour évaluer l'efficacité ou le lien coût bénéfique du dépistage universel, cette solution semble constituer une stratégie raisonnable, et une étude d'observation [27] l'a qualifiée d'efficace.

---

Dans notre série, sur les 1439 nouveaux-nés hospitalisés entre 2005 et 2006, 363 ont présenté l'ictère. L'évaluation a été faite sur l'estimation visuelle de la jaunisse. La maternité ne dispose pas encore d'un bilirubinomètre, et le dosage de la bilirubine a été effectué en fonction de l'intensité de l'ictère; des antécédents maternels ; et des signes cliniques associés.

La bilirubine étant un pigment jaune, elle absorbe plus la lumière bleue. Le facteur de réflexion globale d'une peau ictérique diminue donc pour les longueurs d'onde correspondant aux bleus (450 nm) [28].

Les différents bilirubinomètres transcutanés:

- Minolta® JM101 et 102 sont les premiers modèles, ils donnaient un index plus ou moins bien corrélé au taux de bilirubinémie et ne permettaient pas un dépistage fiable chez les nouveaux-nés de race noire [28].
  - Le Bilicheck® (spectRx Inc, États-Unis) de conception plus récente est capable de différencier les absorptions spectrales des principaux éléments cutanés (dont la mélanine) pouvant interférer avec celles de la bilirubine. Il peut donc être utilisé chez le nouveau-né de race noire [29]. Le résultat est donné en  $\mu\text{mol/L}$  ou  $\text{mg/L}$ . Sa fiabilité est bonne, voire très bonne, pour Rubaltelli et al. [30]. Mais la nécessité d'un consommable à usage unique et le surcoût que cela représente est un frein pour un dépistage systématique.
  - Bilimed®, Medick SA France est un nouveau modèle qui permet de pallier cet inconvénient car la mesure aussi fiable que celle du Bilicheck® se fait sans contact direct, donc sans consommable et sans faute d'asepsie [28].
  - Récemment est aussi apparue une nouvelle version du bilirubinomètre Minolta® (JM103). Le résultat n'est plus donné en index mais en  $\mu\text{mol/L}$ . La mesure est facile et se fait sans consommable, mais en contact direct avec le nouveau-né. Pour Maisels et al. [31], la corrélation entre le taux sanguin et la mesure cutanée est très bonne. Seuls 2 % des nouveaux-nés de race blanche ont une différence  $> 50 \mu\text{mol/L}$ . Chez les nouveaux-nés de race noire, cette proportion est plus importante (17,4 %) mais
-

toujours dans le sens d'une surestimation des mesures cutanées par rapport aux taux sanguins. Sanpavat et al. [32] retrouvent aussi une très bonne corrélation entre la mesure cutanée et le taux sanguin (différence :  $13,09 + 28 \mu\text{mol/L}$ ) mais avec une tendance plutôt à la sous-estimation par le bilirubinomètre transcutané.

Samantha et al. [33] ont retrouvé une discordance moyenne de  $10,6 \mu\text{mol/L}$  entre la bilirubinémie sanguine et la bilirubinémie transcutanée, soit au maximum  $- 80$  à  $+ 60 \mu\text{mol/L}$ . Ils proposent donc  $195 \mu\text{mol/L}$  comme mesure cutanée déterminante pour le dosage sanguin, la photothérapie étant pour eux prescrite à partir d'une bilirubinémie de  $250 \mu\text{mol/L}$ . Cette attitude leur a permis de diminuer de 55 % les prélèvements sanguins.

Les appareils étant étalonnés par rapport à des laboratoires de référence, il n'est pas possible de les régler en fonction de son propre laboratoire. Il est donc important en cas de discordance de déterminer au sein de chaque service sa propre courbe de mesure au-delà de laquelle un dosage sanguin est prudent [30].

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

On peut donc constater que selon la plupart des études faites, l'estimation de la bilirubine sanguine (BS) à partir de la bilirubine transcutanée (BTc) est fiable chez le nouveau-né à terme, et même chez le nouveau-né prématuré. Une étude réalisée par l'équipe de réanimation pédiatrique de Marseille, a objectivé que la valeur prédictive négative (VPN) d'une BTc normale était supérieure à 90% quel que soit l'âge gestationnel [34]. Dans une étude de 77 nouveaux-nés japonais qui comprenait 24 nouveaux-nés prématurés (à  $33,2 \pm 3,19$  semaines de gestation), Yasuda et AL ont trouvé une excellente corrélation ( $r = .94$ ) entre les JM-103 et le taux de BST et surtout au niveau du sternum [35].

---

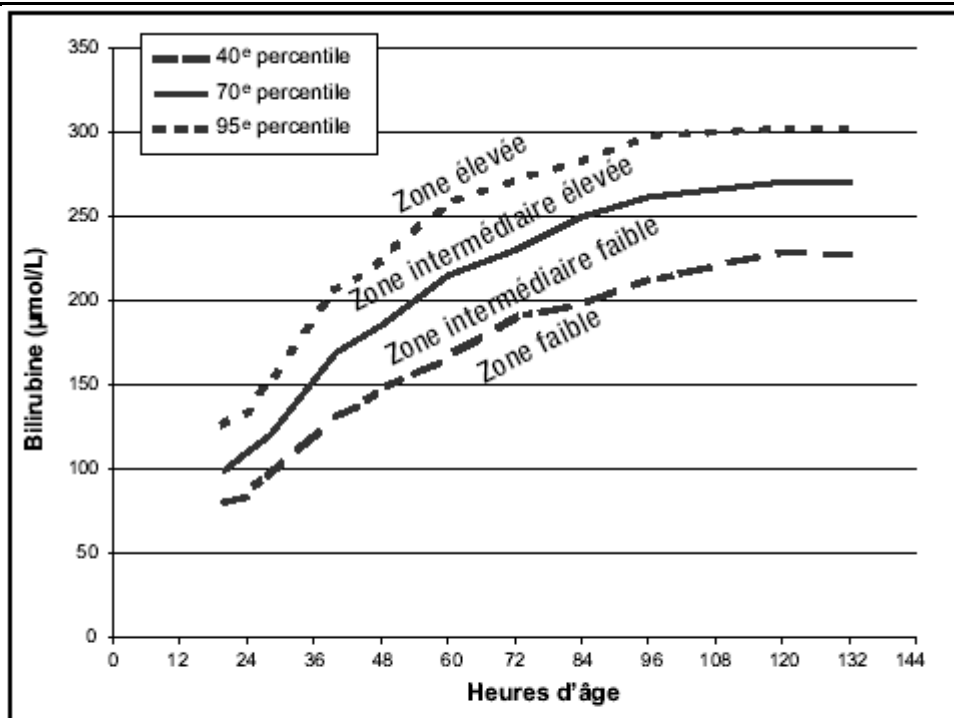
Les données préliminaires suggèrent que le BiliChek peut avoir une meilleure corrélation (que le JM-103) avec le BST pour les nouveau-nés de race noire, mais cela doit être confirmé [31].

Parce que les mesures de la JM-103 sont si faciles à réaliser, un nouveau né peut facilement avoir 4 ou 5 mesures obtenues sur 24 - à 36-heures. Cela devrait réduire l'effet de l'erreur aléatoire (d'une seule mesure) et devrait aussi fournir une excellente indication du taux de hausse de la bilirubine [31].

Les principaux inconvénients sont les variations dans les lectures produites par des différences dans la pigmentation de la peau et la valeur affichée n'est pas un taux de bilirubine sérique, mais c'est un indice qui doit être converti à un taux de bilirubine sérique dans chaque hôpital [36, 37, 38, 39, 40].

Bien que selon plusieurs auteurs, le bilirubinomètre transcutané occupe une place primordiale dans la stratégie de prise en charge du nouveau-né, d'autres considèrent que l'estimation visuelle de l'importance de l'ictère néonatal est fiable. Dans une étude Quatre néonatalogistes ont été invités à estimer le niveau de bilirubine dans un groupe de 283 nouveaux-nés à terme présentant un ictère clinique avant la sortie de l'hôpital au 3<sup>ème</sup> jour de la vie. Leur estimation clinique a été comparée avec la mesure réelle de la BST à partir d'échantillons tirés simultanément. On a constaté que l'estimation clinique du BST avait une forte corrélation à des taux sériques de bilirubine (coefficient de corrélation de Pearson = 0,682,  $p < 0,001$ ). Et concluent ainsi en la fiabilité de l'examen clinique et l'estimation visuelle dans le diagnostic de l'ictère néonatal [41, 42, 43]. Le risque alors est de passer à côté d'un ictère devant la sortie précoce ou bien devant une peau foncée.

---



**TABEAU 4**  
Réponse aux résultats du dépistage de la bilirubine

Zone	Plus de 37 semaines d'âge gestationnel, au TAD négatif	35 à 37 <sup>+6</sup> semaines d'âge gestationnel ou au TAD positif	35 à 37 <sup>+6</sup> semaines d'âge gestationnel et au TAD positif
Élevée	Tests ou traitements supplémentaires requis*	Tests ou traitements supplémentaires requis*	Photothérapie requise
Intermédiaire élevée	Soins habituels	Suivi dans les 24 h à 48 h	Tests ou traitements supplémentaires requis*
Intermédiaire faible	Soins habituels	Soins habituels	Tests ou traitements supplémentaires requis*
Faible	Soins habituels	Soins habituels	Soins habituels

\*Il faut prendre des dispositions pour réévaluer rapidement (p. ex., dans les 24 heures) la bilirubine par épreuve sérologique. Selon le seuil de risque énoncé à la figure 2, un traitement par photothérapie peut également être indiqué. TAD Test d'antiglobuline directe



**Figure 5** : Bilirubinomètre



**Figure 6** : Bilirubinomètre JM-103



**Figure 7** : Bilicheck

---

Après avoir fait le diagnostic de l'ictère, la recherche de son étiologie s'impose. Les signes cliniques suivants sont évocateurs d'un ictère pathologique: [45]

- Signes cliniques (pâleur, apathie, léthargie, fatigue lors des repas, vomissements, fièvre, urine sombre ou selles claires).
- Ictère cliniquement important (=ictère sévère avec couleur ictérique des téguments présente aux membres inférieurs).
- Ictère chez un prématuré.
- Présence des facteurs de risque ou antécédents pathologiques.
- Ictère précoce (= couleur ictérique de la peau manifeste durant les premières 24 heures de vie).
- Ictère prolongé (=après le 14ème jour de vie).

Dans les situations suivantes, il est indiqué soit d'informer le médecin, soit – suivant le moment d'apparition de l'ictère – d'effectuer les investigations complémentaires.

Tous les auteurs s'accordent sur l'existence d'une corrélation très significative entre la pathologie infectieuse de la grossesse et de l'accouchement, et le développement de l'infection néonatale. Ce contexte infectieux comprend :

- **la fièvre au troisième trimestre**, qui constitue un argument anamnestique capital pour la prévention et la détection de l'infection bactérienne materno-fœtale. Dans notre étude, la plupart des femmes enceintes n'ont pas été bien suivi durant leurs grossesses et un contexte infectieux périnatal a été noté dans 6 cas : 2 femmes ont présenté une fièvre à 40 degré au cours de l'accouchement, 2 autres femmes souffraient d'une angine fébrile et 2 femmes se sont présenté avec une CRP positive avant l'accouchement.

La fièvre est une véritable urgence et doit faire rechercher son étiologie afin de la traiter et d'éviter par conséquent les accouchements prématurés et la naissance d'un nouveau-né gravement infecté.

---

- **L'infection génitale** : toute modification de leucorrhées en fin de grossesse doit faire pratiquer un prélèvement à la recherche d'un germe pathogène. Nous avons noté l'infection dans 158 cas soit 43.5 % des cas. Cette notion nous a été rapportée par la mère sous forme de leucorrhées purulentes ou fétides et malheureusement nous n'avons pas eu la preuve bactériologique.
- **L'infection urinaire** : représente aussi un facteur important et fréquent dans l'anamnèse infectieuse. Colasson accusait l'infection urinaire maternelle d'être à l'origine d'un quart de sépsis néonatal à colibacilles [46]. Dans notre étude on s'est basé surtout sur l'existence de brûlures mictionnelles avec fièvre pour diagnostiquer l'infection et nous avons relevé 111 cas soit 31.2 % des cas, et elle a été responsable de l'évolution vers le sépsis dans un cas.
- **Rupture prématurée des membranes** : constitue un facteur de risque de l'infection materno-foetale au-delà de 12 heures. Dans notre étude sur les 148 femmes qui ont présenté une rupture prématurée de membrane, 109 ont dépassé 12 heures soit dans 82.5 % des cas, à noter que chez 16 femmes on n'a pas pu préciser le délai de la rupture.
- **Liquide amniotique fétide** : il traduit une infection bactérienne. Nous l'avons noté dans 13 cas, soit 3.6 % des cas.
- **D'autres facteurs à rechercher**, notamment le niveau socio économique défavorisé, l'accouchement à domicile, le non respect de l'asepsie, l'application des manœuvres instrumentales causant une porte d'entrée infectieuse, et la prématurité.

**L'incompatibilité foeto-maternelle [47, 48]** reste une étiologie fréquente de l'ictère, et de nombreuses femmes enceintes ne connaissent pas leurs groupages sanguins ce qui montre que dans la majorité des cas l'immunisation n'est connue qu'aux stades d'accidents néonataux. Elle se caractérise par la production d'anticorps maternels dirigés contre les éléments principalement les hématies mais aussi les plaquettes. Le mécanisme général est la fixation des anticorps anti-maternels de type Immunoglobulines G sur des antigènes fœtaux transmis par voie placentaire. Et donc le facteur étiologique essentiel en dehors de la

---

transfusion est le passage de sang fœtal dans la circulation sanguine maternelle générant la stimulation antigénique. Les circonstances qui prédisposent à telle pathologies sont :

- Les antécédents de transfusions incompatibles qu'on n'a pas pu préciser dans notre étude vue le manque de renseignement.
- Circonstances d'hémorragie maternelle au cours de la grossesse ou l'accouchement, notamment les antécédents d'avortement retrouvés dans 76 cas soit 20.9% des cas; l'antécédent de Morts foetales in utero dans 16 cas soit 4.4% des cas; l'antécédent de grossesse extra-utérine dans 1 cas ; les métrorragies retrouvés dans notre étude dans 4 cas soit 1.1 % des cas ; et des circonstances de chirurgie mobilisant l'utérus tel le cerclage fait chez 3 de nos parturientes.

L'ictère lié à une hémolyse est le plus souvent précoce, débutant dans les premières heures de vie. Il s'accompagne d'une pâleur, d'une hépatomégalie et d'une splénomégalie. Il s'aggrave rapidement. Les selles sont de coloration normale alors que les urines sont habituellement claires, en dehors d'une hémolyse brutale.

Les autres hémolyses d'origine constitutionnelle peuvent se voir en période néonatale, Il faut les suspecter devant l'existence des antécédents familiaux.

L'ictère lié à la prématurité, à l'allaitement maternel et au jeun, est de diagnostic clinique aisé. De même pour l'ictère tardif en rapport avec la résorption d'un céphalhématome, d'une bosse séro-sanguine (BSS), ou à cause d'un traumatisme obstétrical.

Dans le cadre de l'ictère prolongé, l'hypothyroïdie congénitale est évoquée cliniquement devant un nouveau né post-mature, macrosome avec une fontanelle postérieure ouverte [49]. Les manifestations des déficits hormonaux associés sont celles qui mènent au diagnostic le plus souvent notamment l'hypoglycémie et un micropénis. Parmi les antécédents familiaux, on doit noter la consanguinité et l'antécédent d'hypothyroïdie congénitale. Chez la mère une histoire de pathologie thyroïdienne ou d'exposition à des produits riches en iode comme les produits de contraste doivent être recherché.

---

D'autres signes discrets orientant vers l'hypothyroïdie congénitale peuvent être trouver :

[49]

- Un faciès particulier avec une macroglossie et une chevelure abondante
- Peau sèche, ballonnement abdominal, hernie ombilicale, constipation
- Hypotonie, hypoactivité, hypothermie

## **2- Apport de la biologie :**

L'évaluation biologique de l'ictère s'impose dans les cas suivants : [50]

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

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

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

[50]

---

Dans ces cas cités on prescrit un bilan fait de :

---

### **2-1 Bilirubine plasmatique:[51]**

Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour diagnostiquer l'ictère et sa sévérité et sur lequel repose la décision thérapeutique

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

Supérieur à 10% du poids du corps pour un nouveau né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500.

Supérieur à 250 mmol/l pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500

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

### **2-2 Test de coombs direct:[51]**

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

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

### **2-3 Test de coombs indirect:[6]**

Il consiste à mettre des globules rouges rhésus positif, en contact avec le sérum de la mère rhésus négatif. Si la mère est immunisée, les globules rouges rhésus positif se chargent en anticorps. La réaction est révélée par une agglutination en présence d'un sérum antiglobuline. Dans notre étude, il n'a été pratiqué chez aucune femme au cours de la grossesse.

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

Aucune parturiente n'a réalisée ce test, ce qui montre encore le mauvais suivi des grossesses et la non accessibilité à ce test en rapport avec leurs niveaux socio-économiques bas.

Les antihémolysines n'ont été pratiquées chez aucune femme également; ceci montre le mauvais suivi des grossesses ce qui explique que la majorité des incompatibilités foeto-maternelles ne sont diagnostiquées qu'au stade d'accidents néonataux.

### **2-4 Hémogramme :**

L'anémie est souvent présente, mais elle est souvent masquée par l'ictère. L'hémogramme Oriente aussi vers l'origine infectieuse de l'ictère.

### **2-5 C-Réactive Protéine :**

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

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

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

### **2-6 Radiologie:**

Pour le complément de la prise en charge diagnostic

- Radiographie thoraco-abdominale
  - Echographie abdominale
-

### 3- Etiologies :

Les hyperbilirubinémies non conjuguées sont les plus fréquentes au cours de la période néonatale. On peut les séparer en ictère précoce et ictère prolongé. Chez le nouveau-né à terme, un ictère est dit: prolongé lorsqu'il persiste au-delà du 10<sup>ème</sup> jour de vie.

#### 3-1 Ictère précoce :

##### 3-1-1 L'infection néonatale :

Dans notre étude, parmi les causes de l'ictère néonatal, l'infection néonatale arrive en premier, elle est retrouvée chez 295 cas soit 81 % des cas. Il s'agit dans tous les cas d'infection materno-foetale bactérienne, ce qui concorde bien avec un taux d'anamnèse infectieuse positive retrouvé dans près de la moitié des femmes de notre série et un taux de CRP positif chez plus du tiers des nouveaux-nés. En effet l'infection néonatale constitue une cause principale de l'ictère précoce. Ce sont les signes cliniques d'infection qui sont au premier plan: ils doivent systématiquement être recherchés et toute suspicion d'infection néonatale doit être traitée [52]. Dans la série de l'hôpital HASSAN II de Fès, l'infection a aussi représenté la première cause de l'ictère avec un pourcentage de 36% [8].

##### 3-1-2 La prématurité :

La prématurité est la deuxième cause de l'ictère néonatal dans notre série, causée en premier lieu par l'infection maternelle. Elle est retrouvée dans 138 cas, soit 38 % des cas.

##### 3-1-3 L'ictère physiologique :

La troisième étiologie dans notre étude est constituée par l'ictère simple, retrouvé ainsi chez 6.6 % de nos patients. Il s'observe chez 30 à 50 % des nouveaux-nés normaux [53]. Il apparaît au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de vie, est d'intensité modérée et reste parfaitement isolé. Il disparaît vers le 5 ou 6<sup>ème</sup> jour de vie après que les urines ont retrouvé une coloration normale.

---

Chez le nouveau-né prématuré, l'ictère simple peut être plus prolongé et plus marqué. Sa gravité potentielle est également différente comme nous l'avons vu [51]. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination et plusieurs mécanismes y contribuent (voir l'introduction).

### **3-1-4 Les incompatibilités foeto-maternelles :**

Les incompatibilités rhésus et ABO est la quatrième cause de l'ictère dans notre série, elle touche 3.3% des cas. Outre l'hyperbilirubinémie non conjuguée, on note l'existence d'une anémie, d'une hyperréticulocytose et d'une érythroblastose. Le risque d'ictère grave avec atteinte neurologique est important [51].

Une hémolyse est difficile à diagnostiquer. Le test de Coombs direct n'est pas assez prédictif, et la détermination des réticulocytes a une mauvaise sensibilité et spécificité [45].

Les principaux critères d'hémolyse sont les suivants:[45]

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

Les situations d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle doivent être évoquées en premier lieu devant un ictère précoce. L'incompatibilité rhésus devient de plus en plus rare: la mère est Rhésus négatif et le nouveau-né rhésus positif. L'antigène responsable est: D ou plus souvent maintenant c, C et E Le test de Coombs est positif, de type ImmunoglobulineG. L'ictère est intense et le risque est important en l'absence de traitement. En l'absence d'anasarque fœtale, la mortalité périnatale est de 1 pour 100 environ dans un centre spécialisé et en France elle est estimée à 1-2 pour 100 000 naissances [47]. Son incidence comprise entre 6 et 10 pour 1000 naissances jusqu'en 1970, s'est effondrée en 25 ans (0.9 pour 1000 en région parisienne en 1995 [48]) sous l'effet de l'immunoprophylaxie rhésus et de la chute de l'indice de fécondité.

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

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

Le meilleur traitement est le traitement préventif de l'immunisation anti-D chez toute femme rhésus négatif par l'administration systématique de gammaglobulines anti-D dans les 48 heures suivant un accouchement.

Nous avons déjà signalé que la majorité des femmes dans notre série ne connaissent pas leurs groupage et rhésus et que 43 % des grossesses ne sont pas suivies. La prophylaxie dans ce cas reste non ou mal faite.

Les autres hémolyses sont devenues beaucoup plus fréquentes et il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité dans le système ABO. La mère est alors de groupe O et le nouveau-né de groupe A ou B. L'hémolyse peut toucher le nouveau-né premier né, contrairement à l'incompatibilité rhésus; elle est également moins sévère et moins précoce que celle rencontrée au cours de l'incompatibilité rhésus. Dans cette situation, le test de Coombs est souvent négatif. Il faut impérativement revoir le nouveau-né à l'âge d'1 mois car c'est à cet âge de la vie que l'anémie, conséquence de l'hémolyse, peut atteindre son maximum [53, 54].

Les hémolyses constitutionnelles peuvent également se révéler en période néonatale. Il s'agit avant tout des enzymopathies des globules rouges tel que le déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Ce déficit enzymatique est particulièrement fréquent chez les nouveau-nés d'origine africaine et dans les populations du bassin méditerranéen. En région parisienne il est la première cause d'hyperbilirubinémie majeure ( $\geq 430$   $\mu\text{mol/l}$  ou 250 mg) [50]. De même, la sphérocytose héréditaire peut donner une situation semblable mais l'origine géographique des familles est différente (caucasienne). Le diagnostic peut être fait en période néonatale, devant l'existence d'antécédents familiaux et par l'étude des globules rouges du nouveau-né en éktacytométrie. L'association d'une enzymopathie du globule rouge ou d'une sphérocytose héréditaire à une maladie de Gilbert rend la survenue d'un ictère encore plus probable [50].

---

Enfin, les hémoglobinopathies n'ont habituellement pas de révélation néonatale en raison de l'existence d'hémoglobine fœtale chez tout nouveau-né. Ce n'est que plus tard que ces affections seront reconnues et qu'elles pourront, par l'intermédiaire d'une hémolyse, entraîner une hyperbilirubinémie non conjuguée.

### **3-1-5 L'ictère au jeun :**

On observe fréquemment une association entre un ictère précoce et un allaitement au sein mal conduit entraînant rapidement une perte de poids de 8 à 12% à la première semaine. Il s'agit d'une exacerbation de l'ictère physiologique favorisée par le retard de la mise au sein avec des tétées trop espacées les trois premiers jours de la vie. Le mécanisme est le jeun accentué par l'augmentation de la réabsorption intestinale de la bilirubine sous l'effet mécanique du ralentissement du transit intestinal et de l'évacuation du méconium riche en bilirubine. L'analyse des cas de l'ictère nucléaire suggère dans un grand nombre d'observations le rôle de ce trouble fonctionnel transitoire dans la genèse de l'hyperbilirubinémie néonatale sévère. La régression de l'ictère est franche en un ou deux jours sous l'effet de l'augmentation de la fréquence et du volume des tétées ou d'une supplémentation lactée transitoire [50].

### **3-2 Ictère prolongé :**

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

#### **3-2-1 les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine :**

Une hémolyse néonatale sévère peut durer au-delà du 10<sup>ème</sup> jour de vie et être à l'origine d'un ictère. Il en est de même pour la résorption de céphalématomes ou d'hématomes liés à un traumatisme obstétrical: dans ces situations, un ictère prolongé n'est pas exceptionnel. La résorption de céphalématome et de BSS, avaient une place non négligeable dans notre série, elle a concerné 8 nouveaux-nés ce qui montre encore la fréquence des traumatismes obstétricaux.

---

**3-2-2 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 nouveaux-nés allaités [55, 56]. Il apparaît vers le 5 ou 6<sup>ème</sup> jour de vie où 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 le nouveau-né est nourri par sa mère. Il disparaît en quelques jours si l'allaitement est interrompu. Les pratiques anciennes faites du chauffage du lait maternel à 56° C pendant 10 minutes doivent être abandonnées. En effet, le caractère totalement bénin de l'ictère au lait de mère doit faire préférer la poursuite de l'allaitement une fois le diagnostic établi avec certitude, à toute mesure thérapeutique sans intérêt. Cet ictère survient d'autant plus volontiers que la mère a eu une montée laiteuse précoce et abondante. Il semblerait que cette montée laiteuse précoce et abondante pourrait favoriser la présence, au sein du lait, de grandes quantités de lipoprotéines lipases, à l'origine d'une libération accrue d'acides gras: ces derniers seraient capables, in vivo, d'inhiber la glucuro-conjugaison de la bilirubine [56].

**L'hypothyroïdie congénitale** a une incidence d'environ 1 nouveau-né sur 4000 en France, et elle est dépistée systématiquement chez tout nouveau-né. L'ictère néonatal prolongé à bilirubine non conjuguée fait partie des signes classiques de la maladie. Cela étant, il est rarement isolé et d'autres signes d'hypothyroïdie sont habituellement notés. L'ictère disparaît quelques heures après la mise en œuvre du traitement hormonal. Et il pourrait être lié à un retard de maturation de l'activité de la BGT [49]. Dans notre série nous avons suspecté l'hypothyroïdie congénitale dans un cas devant un ictère néonatal prolongé avec constipation chronique et prise de poids excessive chez le nouveau né malade. A noter que le dépistage systématique de cette maladie ne se pratique pas encore dans notre pays.

---

3-2-3 les ictères liés à un déficit constitutionnel et permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine :

Il s'agit de la maladie de Gilbert et celle de Crigler-Najjar. Réunies par la biochimie et la biologie moléculaire, les maladies de Gilbert et de Crigler-Najjar sont toutefois bien différentes. En effet, si la maladie de Gilbert est davantage une variante de la normale qu'une vraie anomalie, la maladie de Crigler-Najjar est une maladie sévère au traitement lourd.

**La maladie de Gilbert** est fréquente et totalement bénigne [57]. 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 jeun prolongé. Des douleurs abdominales et une asthénie peuvent s'associer à l'épisode ictérique.

Les bases moléculaires de la maladie de Gilbert sont maintenant bien identifiées. Dans les populations européennes et américaines du Nord, la maladie est liée à la présence, à l'état homozygote, d'une insertion d'un di-nucléotide TA au sein du promoteur du gène codant pour la BGT [58, 59]. 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 [60, 61]). Ainsi, bien que cliniquement et biochimiquement identiques, il semble exister, au plan moléculaire, deux maladies de Gilbert selon l'origine géographique des populations [62, 63].

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 [64], 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 [65], et d'entraîner la persistance de l'ictère au-delà des délais habituels [66]. De même, l'association d'une maladie de Gilbert à une hémolyse constitutionnelle telles qu'un déficit en G6PD [67] ou une sphérocytose héréditaire

---

[68], 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 (figure 8) et la présence de la mutation au codon 71 (figure 9). Néanmoins, ces analyses doivent être réservées aux situations particulières que peuvent représenter l'ictère précoce, l'ictère intense, ou l'ictère associé à d'autres pathologies.

Enfin, en période néonatale, une sténose hypertrophique du pylore peut survenir vers l'âge de 3 semaines. Cette sténose du pylore peut s'accompagner d'un ictère à bilirubine non conjuguée. Les études moléculaires ont bien confirmé ce qu'avaient laissé pressentir les données cliniques biologiques et enzymologiques : l'ictère de la sténose du pylore est une manifestation précoce de la maladie de Gilbert [69].

**La maladie de Crigler-Najjar** est une affection exceptionnelle qui touche environ 1 nouveau-né sur 1 000 000[70]. 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 nouveaux-nés atteints de cette maladie. Ultérieurement, ces nouveaux-nés survivent grâce à la photothérapie.

Cliniquement, on distingue deux variétés de maladie de Crigler-Najjar selon la sensibilité au traitement inducteur par le phénobarbital. Dans la maladie de type I, le traitement est inefficace, alors que dans la maladie de type II, le phénobarbital induit une décroissance rapide des concentrations de bilirubine plasmatique permettant de mettre le nouveau-né à l'abri des complications neurologiques potentielles. A l'opposer, les nouveaux-nés 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 [70, 71]. Il existe, pour la maladie de Crigler-Najjar de type I, des effets fondateurs dans certaines populations (Por-tugal, Tunisie, Sardaigne) [72]. La biologie moléculaire est le seul moyen de réaliser au cas par cas le diagnostic prénatal de la maladie de Crigler-Najjar [73].

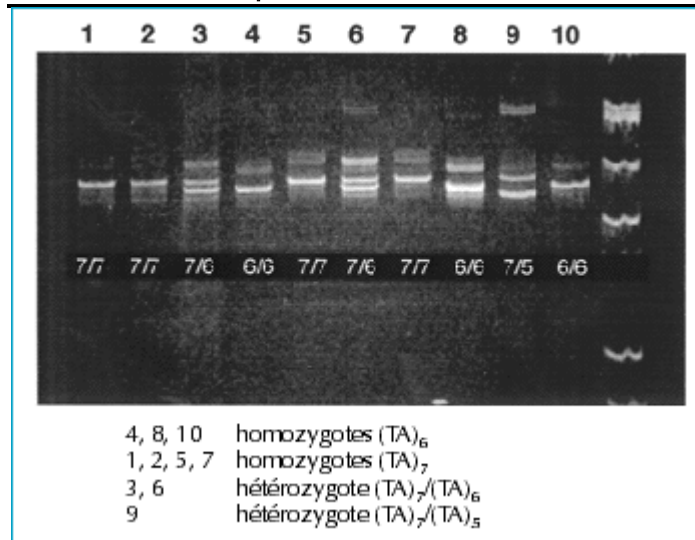
---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

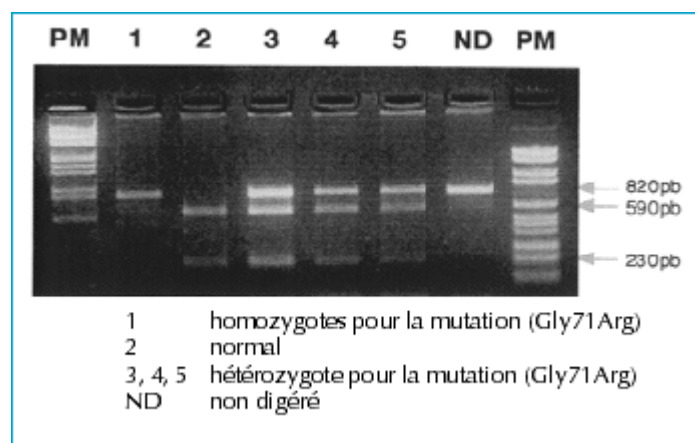
---

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 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 nouveaux-nés en est transformée [74, 75].





**Figure 8.** Détection des différents variants moléculaires au sein de la boîte TATA du gène codant pour la BGT. [76]



**Figure 9.** Mise en évidence de la mutation (Gly71Arg) par migration sur gel d'agarose du fragment de 820pb contenant l'exon E1 soumis à l'action de l'enzyme BsmBI.[76]

## IV- Prise en charge thérapeutique:

Les 2 piliers du traitement de base de l'ictère néonatal sont la photothérapie et l'exanguino-transfusion.

### 1- Photothérapie:

La photothérapie peut être utilisée à la fois pour prévenir l'hyperbilirubinémie grave chez les nouveaux-nés présentant une concentration de BST modérément élevée et pour entreprendre le traitement des nouveau-nés déjà atteints d'une hyperbilirubinémie grave.

C'est actuellement le traitement de référence de l'ictère du nouveau-né. La photothérapie permet la transformation au niveau de la peau de la bilirubine non conjuguée plasmatique en métabolites solubles éliminés dans les urines. Plusieurs facteurs interviennent dans l'efficacité d'un appareil de photothérapie: l'énergie dispensée par la source lumineuse (irradiance) et la longueur d'onde de la lumière utilisée. Mais les modalités de traitement interviennent aussi, comme la distance entre le nouveau-né et la source lumineuse, la surface exposée et la durée d'exposition.

La longueur d'onde de la lumière utilisée est importante. En effet, une peau ictérique donc jaune est susceptible d'absorber plus facilement la lumière bleue (longueur d'onde 450 nm) [77]. La lumière bleue pose toutefois le problème de la surveillance de la couleur du nouveau-né sous photothérapie et est très désagréable pour les soignants. La lumière verte, plus tolérable, pénètre plus profondément et serait susceptible d'interférer sur la liaison bilirubine-albumine. Ceci explique pourquoi la lumière blanche reste encore très utilisée.

Il existe trois niveaux de photothérapie selon l'irradiance [50]: les dispositifs en berceau ou maternisés ( $< 1 \text{ mW/cm}^2$ ), la photothérapie classique ( $1 \text{ à } 2 \text{ mW/cm}^2$ ) et la photothérapie intensive ( $\geq 3 \text{ mW/cm}^2$ ).

- Les dispositifs en berceau avec fibres optiques ou tube fluorescent à lumière bleue (type Bilibed® Medela) ne dispensent la lumière que dans le dos mais au contact du nouveau-né. Ils autorisent donc l'utilisation du BTC sur la face ventrale du bébé durant
-

la photothérapie. Ils ont peu d'effet sur l'hydratation et la température du nouveau-né [78] et ne nécessitent pas de monitoring ou de protection oculaire. Le seul problème est celui de leur efficacité car ces systèmes délivrent de faibles doses de lumière et le spectre des fibres optiques est peu efficace sur la bilirubine cutanée [79]. Une méta-analyse de la Cochrane Database [80] retrouve que l'efficacité de ces systèmes est supérieure à l'absence de traitement mais inférieure à celle de la photothérapie classique. Par contre, chez le prématuré, l'efficacité est la même que celle de la photothérapie conventionnelle. Ces dispositifs peuvent toutefois être utilisés en complément d'un système de photothérapie conventionnelle.

- La photothérapie classique ou conventionnelle utilise une source lumineuse constituée de tubes (6 à 8), si possible de lumière bleue. Seule la face ventrale du bébé est placée sous photothérapie, mais l'efficacité peut être améliorée en augmentant la surface exposée avec un miroir placé sous le nouveau-né et un hamac translucide. Dans notre série, 61 cas ont bénéficié de la photothérapie conventionnelle.
  - La photothérapie intensive, avec une irradiance plus élevée et une surface exposée plus importante et plus proche de la source lumineuse, est beaucoup plus efficace. Elle permet de baisser le taux de bilirubine totale de 20 % en moyenne en 4 heures [50], voire 30 % en 2 à 5 heures [77]. Son efficacité permet de limiter le recours à l'exsanguino-transfusion (EST) en cas d'hémolyse sévère. Elle a été indiquée et réalisée chez 6 nouveaux-nés de notre série.
- 
-



**Figure10** : Appareil de photothérapie conventionnelle



**Figure 11** : Appareil de photothérapie intensive

---

Les modalités d'utilisation de la photothérapie sont très variables d'une équipe à l'autre.

- L'efficacité de la photothérapie dépend certes des caractéristiques de l'appareil mais aussi des modalités d'utilisation: distance entre le nouveau-né et la source lumineuse, surface cutanée exposée et durée d'exposition.
  - La distance doit être inférieure à 50 cm [81], idéalement à moins de 20 à 30 cm. Ceci explique pourquoi les photothérapies par fibres optiques, moins efficaces que les tubes classiques mais placées au contact du nouveau-né, diminuent aussi la bilirubinémie [79]. Dans les dispositifs de photothérapie intensive, le nouveau-né est placé très près de la source lumineuse et ceci contribue à la très grande efficacité de ces systèmes.
  - L'augmentation de la surface exposée est aussi un facteur de meilleure efficacité. Le nouveau-né doit donc être placé nu, sans couche ni bonnet. L'utilisation d'un miroir ou de fibres optiques associée à la photothérapie conventionnelle permet d'augmenter la surface exposée, donc l'efficacité [50, 79].
  - La durée de la photothérapie est discutée. L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinue par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures). L'intérêt théorique de la photothérapie discontinue serait de permettre une ré-équilibration entre les taux sanguins et cutanés de la bilirubine lors de la phase d'arrêt et obtenir ainsi une meilleure efficacité du traitement. Pour Senders et al. la photothérapie simple, moins efficace, pourrait être utilisée en continu et la photothérapie intensive, permettant une baisse très rapide des taux cutanés, devrait être utilisée en séances discontinues de 4 à 8 heures [81]. Enfin lorsque la photothérapie est utilisée en alternative à l'EST lors d'hémolyse sévère, elle ne peut être qu'intensive et en continu.
  - Enfin, l'indication de la photothérapie en fonction du taux de bilirubine et de l'âge du nouveau-né a fait l'objet de nombreuses courbes. Une des plus anciennes est celle de Cockington [82], encore utilisée par de nombreuses équipes. Le centre d'hémobiologie de l'hôpital Saint-Antoine a aussi proposé une courbe adaptée au matériel de photothérapie [81]. Plus récemment, l'Académie américaine de Pédiatrie a publié une
-

courbe d'indication selon l'âge gestationnel (à terme et proche du terme) et les facteurs de risques associés [44]. Quoi qu'il en soit, il est certainement important au sein d'une équipe pédiatrique de maternité de déterminer une courbe de référence selon les normes de son laboratoire et les caractéristiques de son recrutement, afin d'homogénéiser les pratiques et de limiter les risques médico-légaux en cas d'accident.

- Tous ces facteurs expliquent pourquoi les modalités ne peuvent pas être univoques. En dehors des ictères hémolytiques sévères où une efficacité maximale rapide est recherchée et où seule la photothérapie intensive et continue peut permettre de limiter le recours à EST, il ne peut exister de recommandations précises d'utilisation. Toutes les modalités sont possibles (photothérapie intensive d'emblée, association photothérapie simple et photothérapie par fibres optiques ou Bilibed® en berceau, photothérapie simple en sevrage de la photothérapie intensive pour limiter le phénomène de rebond...).

Les effets secondaires de la photothérapie sont à connaître car ils peuvent être source d'incident ou d'accident.

- Il existe sous photothérapie un risque de déshydratation par augmentation des pertes hydriques cutanées [83] et un risque d'hyperthermie. Pezzati et al. [78] par exemple ont retrouvé une augmentation significative de la température cutanée avant et pendant une séance de photothérapie conventionnelle, y compris au niveau du dos, non exposé à la photothérapie. Ces deux risques imposent de surveiller la température pendant la photothérapie (en discontinu toutes les 2 à 3 heures au minimum, si possible en continu), et de veiller à une hydratation correcte des nouveaux-nés notamment lors de l'allaitement maternel. Ces risques n'ont pas été mis en évidence lors de la photothérapie en berceau [78].
  - La prévention des risques oculaires (retrouvés chez l'animal mais non démontrés chez l'homme [81]) doit aussi se faire à l'aide de lunettes non rigides correctement fixées afin de ne pas risquer d'obstruer les narines du nouveau-né.
-

- Des malaises graves, voire des morts subites, sous photothérapie ont été décrits dans la littérature [84, 85]. Leur cause est probablement multifactorielle mais tous les effets secondaires décrits précédemment peuvent être incriminés (obstruction des voies aériennes supérieures par des lunettes rigides, hyperthermie, déshydratation). Tous ces éléments posent le problème de la surveillance continue de la fréquence cardiorespiratoire durant la photothérapie préconisée par certains [81].
- La photothérapie rend aussi impossible l'utilisation du BTC dans les 9 à 12 heures [86] après son arrêt, voire 18 à 24 heures pour Tan et Dong [87]. Toutes les méthodes cherchant à occlure une zone cutanée pour permettre l'utilisation du BTC sous photothérapie n'ont pas fait preuve de leur fiabilité. Par contre, lors de la photothérapie en berceau, l'utilisation du BTC est possible sur la face ventrale du nouveau-né.

La photothérapie intensive, exige l'application d'une lumière de forte intensité (plus de 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ) sur la plus grande surface possible du nouveau-né. Dans les situations cliniques habituelles, il faut alors utiliser deux unités de photothérapie ou des tubes fluorescents spéciaux de haute intensité, installés à environ 10 cm du nouveau-né, qui peut être soigné dans une couchette. D'ordinaire, il peut garder sa couche. Chez les nouveaux-nés dont la concentration de BST avoisine le seuil d'exsanguino-transfusion, l'ajout d'une couverture de fibres optiques sous eux peut accroître la surface exposée à la lumière, et il faut alors retirer la couche (ou utiliser une couche transmettant les longueurs d'ondes de la photothérapie). Les lignes directrices pour le traitement (figure 2,13) sont fondées sur des données probantes directes limitées, mais selon le comité d'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie, le document consensuel du sous-comité de l'hyperbilirubinémie de l'American Academy of Pediatrics propose actuellement les normes les plus pertinentes [23].

---

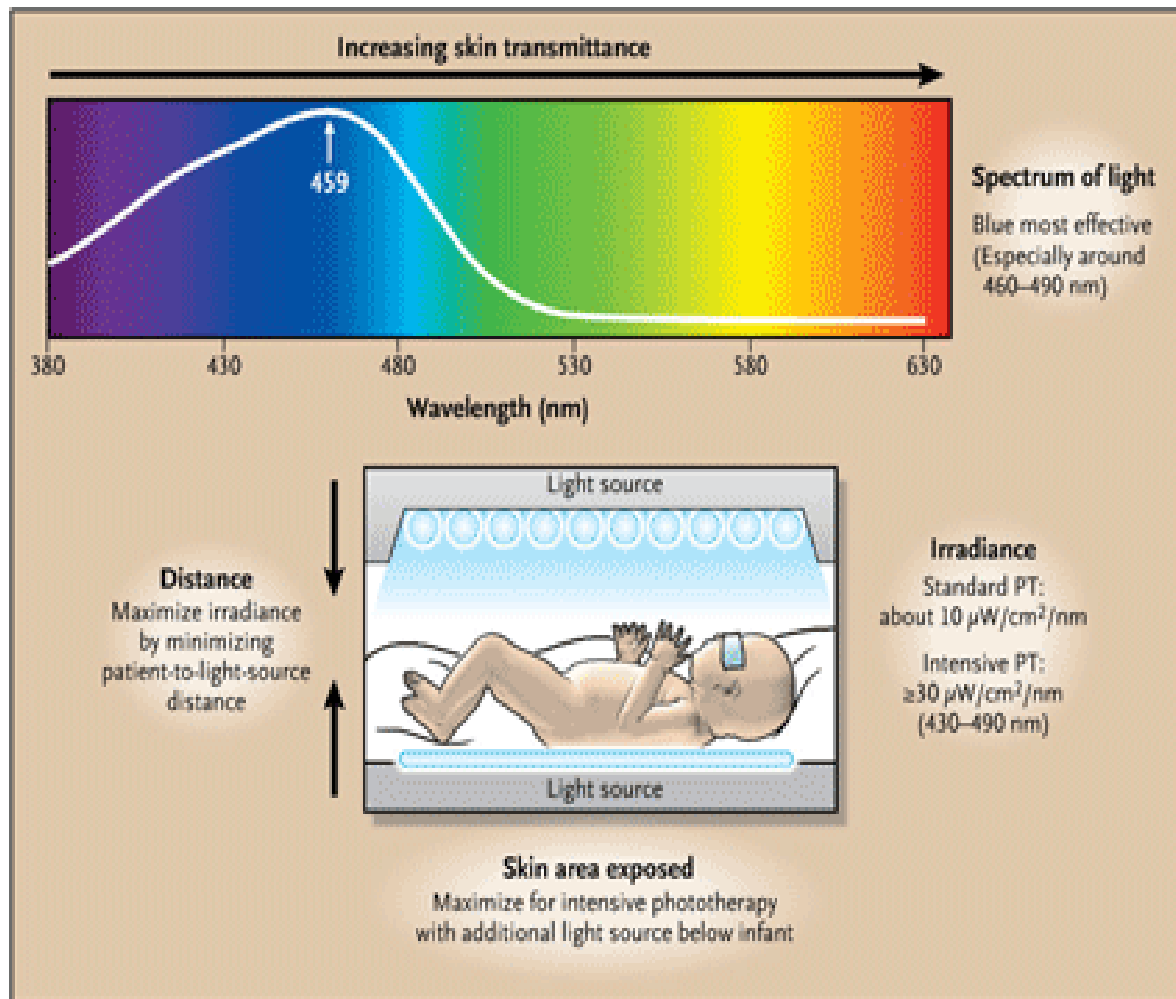
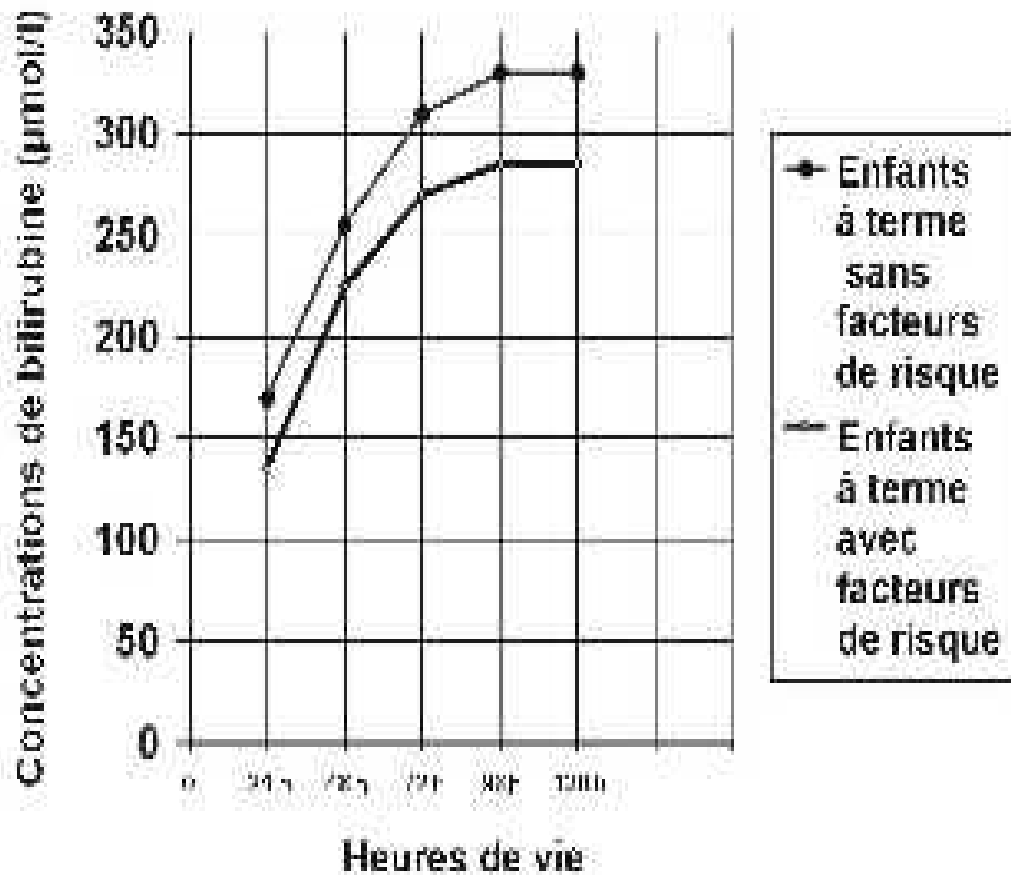


Figure 12 : Les facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie [88]



**Figure 13 :** Directives pour entreprendre une photothérapie contre l'hyperbilirubinémie chez les nouveaux-nés à terme, qu'ils présentent ou non des facteurs de risque. Parmi ceux-ci, on remarque un âge gestationnel de moins de 37 semaines, un poids inférieur à 2 500 g à la naissance, une hémolyse, une jaunisse moins de 24 h après la naissance, une septicémie et une réanimation à la naissance.[6]

---

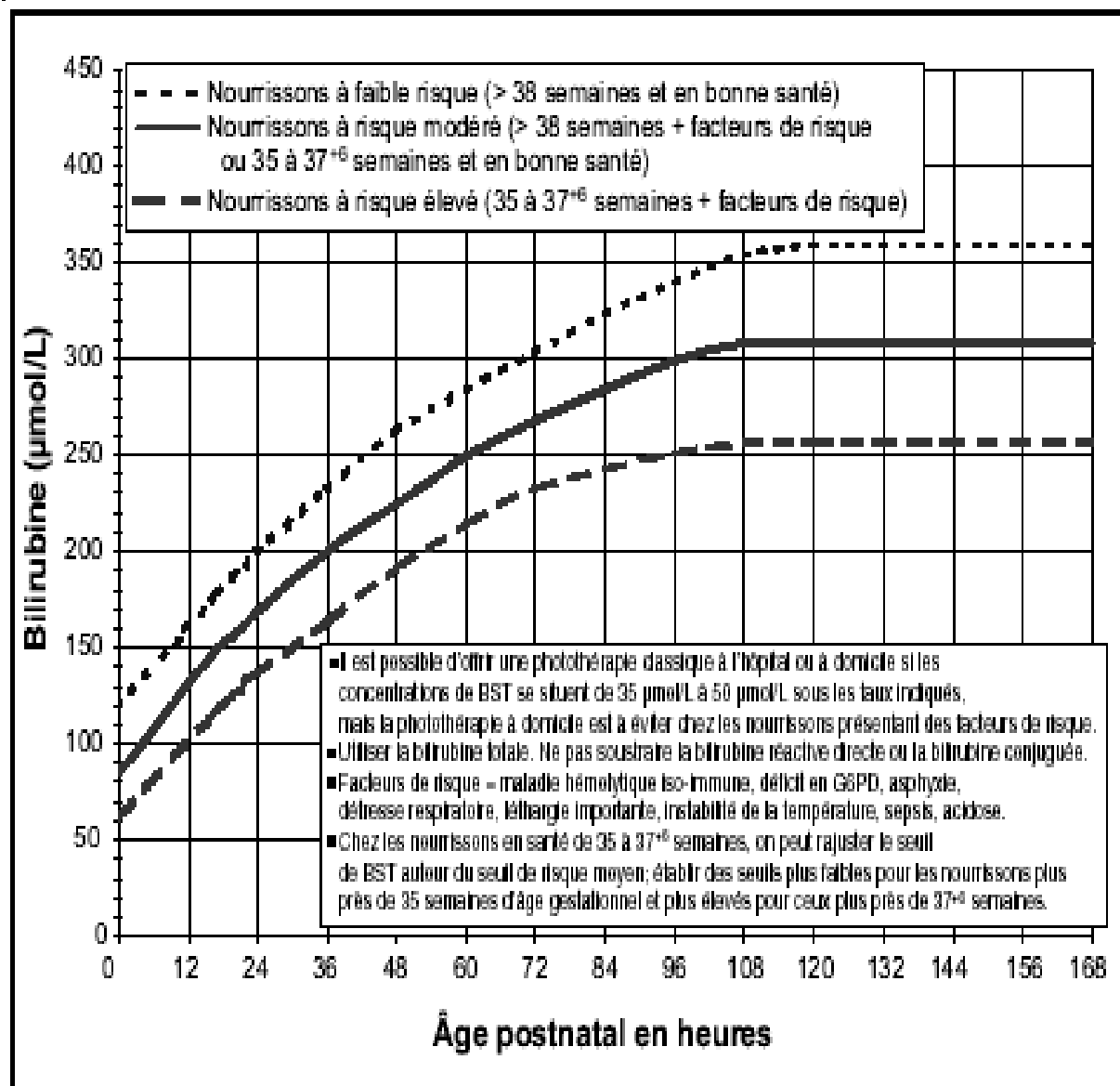


Figure 2) Lignes directrices de photothérapie intensive chez les nourrissons de 35 semaines d'âge gestationnel ou plus. Ces lignes directrices se fondent sur des données probantes limitées, et les seuils indiqués sont des approximations. La photothérapie intensive est recommandée lorsque la concentration de bilirubine sérique totale (BST) dépasse le seuil indiqué dans chaque catégorie

## 2- Exsanguino-transfusion:

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

### 2-1 Indications:

L'exsanguino-transfusion devrait être envisagée pour des nouveaux-nés à terme et sans facteurs de risque à des concentrations indirectes de bilirubine de 375  $\mu\text{mol/l}$  à 425  $\mu\text{mol/l}$ . Alors que dans les cas des nouveaux-nés à terme avec des facteurs de risque c'est plutôt que à 340  $\mu\text{mol/l}$  qu'on devrait l'indiquer [6].

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

- Si bilirubine totale est supérieur à 1/10 du poids du corps en g, on fait une photothérapie intensive pendant 4 heures si elle ne baisse pas le taux de bilirubine l'exsanguino-transfusion est envisagée.
- Si la bilirubine totale est au dessus de 300  $\mu\text{mol/l}$  l'exsanguino-transfusion est indiquée.

Dans le cadre de l'immunisation foeto-maternelle Rh, La prise en charge des nouveau-nés dépend de la sévérité de l'ictère ; dans la plupart des cas, un traitement par photothérapie intensive est mis en place, dont l'efficacité est appréciée par le suivi régulier de la concentration de bilirubine sérique totale [4]. Chez le nouveau-né à terme, les cas d'anémie sévère et/ou d'ictère nucléaire (complication possible en cas de bilirubine sérique totale  $> 340 \mu\text{mol/L}$ ) sont rarissimes dans le cas d'incompatibilité ABO. La nécessité d'une exsanguino-transfusion n'est rapportée que dans 1 cas pour 1 000 à 1 cas pour 4 000 [89]. Si la concentration de bilirubine ne chute pas après une réhydratation convenable et quatre à six heures de photothérapie intensive, l'exsanguino-transfusion devrait être envisagée. Dans le cas d'un ictère néonatal avec hépatosplénomégalie et œdème réalisant au maximum un état d'anasarque foeto-placentaire, l'exsanguino-transfusion ne se discute pas [90].

---

Dans notre série de patients nous avons eu le recours à l'exanguino-transfusion dans 2 cas seulement ce qui montre le grand intérêt actuel de la photothérapie.

**2-3 Effets secondaires :**

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

- Risque de sepsis ou d'abcès de la paroi par utilisation d'un matériel non stérile, il faut éviter de suturer à la fin de l'opération, il vaut mieux comprimer jusqu'à l'obtention d'une bonne hémostase.
- Risque thrombotique surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale à cause de l'utilisation des cathéters artériels à demeure
- L'introduction accidentelle du cathéter au niveau hépatique peut être responsable d'une nécrose et d'une entérocolite ulcéro-nécrotique
- Episode bénin d'apnées et de bradycardie à la suite de l'injection du gluconate de sodium
- Complications cardio-respiratoires : détresse respiratoire, apnée, troubles du rythme cardiaque, voir un arrêt cardio-respiratoire [90].

Étant donné l'importance des risques liés à l'exanguinotransfusion, la meilleure méthode de prise en charge peut être évaluée auprès d'un expert-conseil en néonatalogie.

---

---

**L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI**

Indications d'ET		Du nouveau-né à terme			Du prématuré
[Réf.] Pays	Date	immédiate	en suspens*	facteurs de risque	33-34 à 37 s
[1] Suisse	1993	430	400-430	350-370 (hémolyse)	270-320
[2] Etats-Unis	1994	510	430-510		
[3] Australie	1998	-	450	300-340	380
[4] Canada	1999	-	400-430	340	380
[5] N-Zélande	2001	510	420-510	350 (hémolyse)	350
[6] Centre d'hémobiologie périnatale	2003	500	400-500	340 (hémolyse Rh)**	bilirubine non liée

\* En l'absence de facteur de risque, l'indication d'ET pourrait être différée jusqu'au résultat d'un test de photothérapie intensive (voir modalités en références) ; elle serait confirmée si le taux de bilirubine n'était pas abaissé au-dessous de l'intervalle ou de la valeur spécifiés.

\*\* Dans les seuls cas de maladie hémolytique Rh (et en l'absence de facteurs de risque généraux), l'indication d'ET pourrait être différée jusqu'au résultat d'un test de photothérapie intensive ; elle serait confirmée si le taux de bilirubine n'était pas abaissé au-dessous de 340.

[1] Société suisse de néonatalogie : <http://www.neonet.ch/bilirubin-d.pdf>

[2] American Academy of Pediatrics : <http://www.aap.org/policy/hyperb.htm>

[3] Central Sydney Area Health Service :

<http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/jaund2.htm>

[4] Canadian Paediatric Society : <http://www.cps.ca/english/statements/fn/fn98-02.htm>

[5] Auckland District Health Board : <http://www.adhb.govt.nz/newborn/MedicalGuidelines/jaundice.htm#Management>

[6] Niveaux d'indication en vigueur au Centre d'hémobiologie périnatale, Paris.

**Tableau 2** : Résumé des recommandations pour l'indication d'exsanguino-transfusion (ET) pour hyperbilirubinémie du nouveau-né (taux de bilirubine en  $\mu\text{mol/l-1}$ ) [50]

### **3- Perfusion d'albumine:**

Des travaux expérimentaux ont montré l'efficacité de l'albumine dans la prévention de la neurotoxicité de la bilirubine, de même des études ont montré que l'albumine associée à la photothérapie permet une diminution plus précoce et plus rapide de la bilirubine plasmatique non liée que la photothérapie seule, ainsi il est important de proposer, simultanément à la discussion d'initier la photothérapie, une perfusion d'albumine. On utilise de l'albumine à 20%, diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5% à la dose 1 à 1,5 g/kg. Cette perfusion peut, lorsque la bilirubinémie reste dans des zones dangereuses malgré le traitement intensif, être renouvelée 24 heures plus tard [76].

### **4- Les inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine : [4]**

Ce sont les inhibiteurs de l'hème oxygénase, parmi eux les méso porphyrines de zinc ou d'étain développées depuis près de 15 ans qui semblent les plus efficaces et les moins toxiques. Ces produits ne sont pas encore disponibles sur le marché mais leur facilité d'administration en dose unique, leur rapidité d'action et leur efficacité, semblent être prometteuses.

### **5- Traitement pharmacologique:**

Le phénobarbital et fénazine étaient disponibles mais inefficaces dans la pratique ou bien d'action limitée, ils sont indiqués actuellement dans la maladie de crigler najjar [4].

Le clofibrate est un hypocholestérolémiant et puissant inducteur de la glucuronyltransférase et de la protéine Z de transport intrahépatocytaires de la bilirubine [6].

Des analogues synthétiques de l'oxygénase de l'hème, tels que la mésoporphyrine Sn (SnMP), en inhibent fortement l'activité et suppriment la production de bilirubine. Dans le cadre d'une étude [91] de témoins historiques de nouveaux-nés atteints d'un déficit en G6PD, la SnMP permettait d'éviter la photothérapie et semblait prévenir l'hyperbilirubinémie grave. Cependant, des ECA prospectifs n'ont pu démontrer de bienfaits d'importance clinique, et les composés ne sont pas offerts sur le marché [6].

---

## V- Evaluation de l'évolution et complications :

### 1- Surveillance :

La surveillance systématique du nouveau-né, que ce soit à l'hôpital ou après son congé, devrait inclure une évaluation de l'allaitement et de la jaunisse toutes les 24 heures à 48 heures, jusqu'à ce que l'allaitement soit bien établi (en général, le troisième ou quatrième jour de vie). Tous les nouveaux-nés qui ont la jaunisse, surtout les nouveaux-nés très vulnérables et ceux qui sont exclusivement allaités, doivent continuer à être suivis de près jusqu'à ce que l'alimentation et la prise de poids soient établis et que la concentration de BST commence à chuter. Les services communautaires doivent inclure le soutien à l'allaitement et l'accès à des tests de BST ou de BTc. Les nouveaux-nés souffrant d'une iso-immunisation risquent une anémie grave au bout de quelques semaines. On conseille de reprendre la mesure de l'hémoglobine à deux semaines de vie si elle était faible au congé, et à quatre semaines de vie si elle était normale. Les nouveaux-nés qui doivent subir une exsanguino-transfusion ou qui ont des anomalies neurologiques doivent être aiguillés vers des programmes de suivi multidisciplinaires régionaux. Une perte d'audition neurosensorielle revêt une importance particulière chez les nouveaux-nés atteints d'hyperbilirubinémie grave, et leur dépistage auditif devrait inclure les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral.

Lors d'un ictère en maternité, un bilan sanguin est à réaliser avec un double but: surveillance de l'hyperbilirubinémie pendant et après traitement par photothérapie, et bilan étiologique de l'ictère selon sa gravité.

La décision de traitement par photothérapie doit être prise selon un taux de bilirubinémie interprété en fonction de l'âge gestationnel et postnatal du nouveau-né.

Il se pose ensuite le problème de la fréquence des contrôles sanguins sous photothérapie, le BTC ne pouvant être utilisé. L'efficacité de la photothérapie intensive permet

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

d'éviter les contrôles lors des séances. Pendant la photothérapie classique, les contrôles sanguins doivent être réalisés pour apprécier l'efficacité du traitement.

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

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

En maternité, chez le nouveau né à terme bien portant, la principale étiologie est l'ictère d'origine infectieuse. Dans la majorité des cas, il restera inférieur à 250  $\mu\text{mol/L}$  lors du pic situé vers 72 heures de vie. Ainsi, un ictère précoce ( $< \text{H}24$ ), élevé ( $> 300 \mu\text{mol/L}$ ) ou prolongé (au-delà de 8–10 jours) doit faire rechercher une autre cause et en premier lieu une hémolyse.

- Devant des signes en faveur de l'origine infectieuse de l'ictère ; un bilan infectieux doit être demandé en fonction de l'orientation étiologique. Dans la maternité le bilan comporte un hémogramme, un dosage sanguin de la CRP, des hémocultures, une ponction lombaire et une éventuelle radiographie pulmonaire. Lors d'une forte suspicion clinique, une antibiothérapie est démarrée après les prélèvements sanguins.
  - Les hémolyses les plus fréquentes sont les allo-immunisations et le déficit en G6PD. Parmi les allo-immunisations, celles dans le système rhésus sont actuellement dépistées dans la quasi-totalité des cas en période anténatale. Les incompatibilités dans le système ABO sont par contre non exceptionnelles en maternité. Ceci justifie la détermination et du groupe sanguin du nouveau-né et du test de Coombs en cas d'ictère plus intense et/ou plus précoce que l'ictère physiologique classique (sauf peut-être pour les mères AB). Les incompatibilités dans le système ABO occasionnent des hémolyses généralement modérées pouvant être traitées en maternité, mais imposent une surveillance de la bilirubine (jusqu'à sa diminution spontanée) et du taux d'hémoglobine (jusqu'à la fin du premier mois) car certaines formes peuvent être sévères [81]. Les anomalies enzymatiques de l'hémoglobine (et en premier lieu le
-

déficit en G6PD) sont les autres causes pouvant être retrouvées en maternité devant un ictère intense et/ou prolongé. La fréquence du déficit en G6PD en France est globalement < 0,5% mais elle est d'environ 0,5 à 2,9 % en Europe du sud, 5 % au Maghreb et de 10 à 25 % en Afrique subsaharienne [92]. Il est donc important de la rechercher dans les populations originaires de ces pays ; et son diagnostic doit faire l'objet d'une consultation spécialisée. Le déficit en pyruvate kinase est beaucoup moins fréquent.

- Les autres causes d'ictère sont plus rares en maternité (hypothyroïdie, atteinte de la membrane érythrocytaire, fœtopathie à CMV, maladie métabolique...).
- L'ictère au lait de mère est le plus souvent à bilirubine libre, prolongé au-delà de la troisième semaine de vie [93] chez un nouveau-né sain, dont la prise pondérale est correcte. Il serait lié à l'inhibition de la glycoconjugaison, mais d'autres mécanismes enzymatiques ont été incriminés [94]. Sa physiopathologie reste mal connue. L'arrêt de l'allaitement est inutile. Il a été proposé le chauffage du lait, qui semble le plus souvent inutile. L'ictère au lait maternel n'est pas dangereux et une pause d'allaitement n'est pas nécessaire.
- L'ictère associé à une carence d'apport. Un allaitement maternel insuffisant et mal surveillé peut être à l'origine de troubles métaboliques sévères : déshydratation hypernatrémique [95, 96] et/ou hyperbilirubinémie [93]. L'aggravation de l'ictère chez le nouveau-né insuffisamment nourri au sein serait due à l'augmentation du cycle entéro-hépatique [93]. La déshydratation peut aussi aggraver l'hyperbilirubinémie. Cette insuffisance d'apports hydriques et/ou caloriques peut aggraver un ictère physiologique et/ou hémolytique avec le risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique [97]. La surveillance d'une mise en place correcte de l'allaitement est donc fondamentale.

Dans les situations suivantes, il est recommandé de donner au nouveau-né – en plus du lait maternel – des liquides supplémentaires (p.ex. 10 à 40 ml de dextrose-maltose 10%, ou parfois lait en poudre adapté), de façon à limiter les risques d'une hyperbilirubinémie : [45]

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

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

La sortie précoce de la maternité est l'une des explications de la recrudescence des ictères nucléaires aux États-Unis. La recherche de critères permettant de définir une sous-population de nouveaux-nés bien portants à risque d'hyperbilirubinémie a été réalisée par Bhutani et al. en 1999 [2]. Selon ces auteurs, le taux de bilirubinémie le jour de la sortie permet de placer le nouveau-né en zone de risque élevé, intermédiaire ou faible d'hyperbilirubinémie (Figur 1). Ces courbes permettent d'adapter la conduite à tenir et la surveillance ultérieure (poursuite de l'hospitalisation, soins adaptés à domicile). Pour Alpay et al. [98], un taux de bilirubinémie  $\geq 102 \mu\text{mol/L}$  est associé à un traitement par photothérapie dans la quasi-totalité des cas. Lors des réhospitalisations pour ictère après une sortie précoce de maternité, Geiger et al. [99] ne retrouvaient pas de durée de séjour différente (22,8 heures pour les nouveaux-nés ictériques versus 23,3 heures pour les nouveaux-nés contrôles). Par contre, ils retrouvaient une différence significative pour l'ethnie, la primiparité, la prématurité, l'allaitement maternel et la suspicion d'ictère avant la sortie.

---

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

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

L'Académie américaine de Pédiatrie [44] a récemment résumé les situations à risques d'hyperbilirubinémie devant être recherchées avant d'autoriser une sortie précoce. Parmi elles, on relève : un ictère < H24, un âge gestationnel < 38 SA, un allaitement maternel exclusif, des antécédents familiaux d'ictère grave, une ethnie à risque de déficit en G6PD, des hématomes ou céphalhématomes.....( annexe II).



## 2- Complications:

L'ictère nucléaire est une atteinte neurologique caractérisée par une coloration jaune foncée des noyaux cérébraux. Ce syndrome clinique connexe provient des modifications destructives de ces populations neuronales. Les indices prennent d'abord la forme de léthargie, d'hypotonie et de convulsions, puis les nouveaux-nés peuvent présenter une infirmité motrice cérébrale athétoïde, un retard mental et une surdité. Lorsque les signes neurologiques d'ictère nucléaire deviennent évidents chez le nouveau-né, celui-ci a déjà subi des dommages permanents, lesquels provoquent la mort ou des incapacités à long terme. Par conséquent, les stratégies de prise en charge visent à prévenir l'ictère nucléaire.

Les constatations neuropathologiques montre que chez les nouveaux-nés les lésions cérébrales induites par l'hyperbilirubinémie se trouvent principalement dans les ganglions de la base, en particulier le pallidum et le noyau subthalamique. Un autre domaine sensible est le cervelet, en particulier les cellules de Purkinje.

On ne connaît pas vraiment l'incidence d'encéphalopathie aiguë, mais on en observe toujours des cas. Le Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) a récemment fait état de 258 cas de nouveaux-nés à terme, répartis sur une période de deux ans (2002 à 2004), qui ont eu besoin d'une exsanguinotransfusion ou ont souffert d'une hyperbilirubinémie gravissime (  l'exclusion des nouveaux-nés présentant une iso-immunisation rhésus) [19]. Vingt pour cent de ces nouveau-né avaient au moins un signe neurologique anormal à la présentation, et 5% conservaient une perte auditive ou d'importantes séquelles neurologiques au congé. Pendant cette période, le taux de naissances vivantes au Canada s'élevait à environ 330 000 nouveau-nés par année, ce qui sous-entend une incidence extrapolée minimale d'environ quatre cas pour 10 000 naissances vivantes d'hyperbilirubinémie de cette gravité. Si on postule que les 20% de nouveaux-nés chez qui on relevait des signes neurologiques à la présentation étaient tous atteints d'une encéphalopathie bilirubin mique aiguë, l'incidence de cette complication serait de un cas pour 10 000 naissances vivantes.

---

On ne connaît pas davantage l'incidence d'encéphalopathie chronique, mais on estime qu'elle équivaut à environ un cas pour 100 000 naissances [20]. Cette situation se produit même si un grand nombre de nouveaux-nés profitent déjà d'une prophylaxie intensive [44]. Le rapport du PCSP [19] soulignait que 13 des nouveaux-nés continuaient de présenter des anomalies neurologiques importantes à leur congé définitif, ce qui laisse supposer une incidence d'encéphalopathie bilirubinémique chronique de un cas pour 50 000 nouveaux-nés, similaire à la fréquence déclarée dans une étude danoise [100].

Dans notre série nous avons hospitalisé un seul cas présentant l'ictère nucléaire.

Les autres complications à court terme qui ont été constaté dans notre série sont dominées par le décès dans 44 cas de causes différentes. La déshydratation, complication classique de la photothérapie, a été notée chez deux nouveaux-nés.

On n'a pas pu tirer des renseignements sur le suivi à long terme de ces nouveaux-nés étudiés.

Dans une étude menée par une équipe médicale au Danemark sur 473 enfants atteints d'autisme entre 1990 et 1999, on a observé une augmentation de près de quatre fois le risque de l'autisme infantile chez les nouveaux-nés exposés à hyperbilirubinémie. Dans la stratification de l'analyse, l'association entre l'hyperbilirubinémie et l'autisme infantile semble se limiter au nouveau-né à terme. Mais cette étude ne montre pas la cause de cette relation entre l'hyperbilirubinémie et l'autisme ce qui demande des études plus approfondis dans le même sujet [101].

---

## VI – Dépistage et prévention :

La prévention, le dépistage de la jaunisse chez les nouveaux-nés à terme et peu prématurés autrement en santé demeurent problématiques, en partie parce que la jaunisse est très courante et que l'ictère nucléaire est comparativement très rare. Le dépistage de l'ictère néonatal s'adresse à tout nouveau-né pendant son séjour en maternité.

Vu que la grande urgence est le risque de l'ictère nucléaire, et malgré les efforts pour diminuer ce risque, il y'a eu une certaine recrudescence. La question est ce que ce risque est lié à un niveau précis de taux de bilirubine dans le sang ? Et pour répondre à cette question, il faut un recueil des données concernant non seulement d'éventuels cas d'ictère nucléaire, mais également les hyper bilirubinémies intenses et leur exploitation. Les sites qui ont été suggérées par des pédiatres d'être utile pour prédire l'hyperbilirubinémie grave sont la localisation palmo – plantaire de l'ictère néonatal [15].

Les cas d'ictère nucléaire décrits à l'origine ont surtout été observés chez des nouveaux-nés souffrant de maladies hémolytiques. Des concentrations de bilirubine indirecte plus élevées peuvent être sécuritaires chez les nouveaux-nés à terme et en santé ne souffrant pas d'une maladie hémolytique. Il est actuellement impossible de prévoir à quel niveau le nouveau-né risque de développer un ictère nucléaire. En phase aigue l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral est un indicateur utile du risque neurotoxique [102]

Plusieurs auteurs se sont grandement inquiétés de la démarche permettant une hausse des concentrations de bilirubine indirecte avant de faire des examens et de traiter ces nouveaux-nés à terme [103, 104]. Brown et Johnson [105] ont fait état de 23 cas d'ictère nucléaire depuis 1989, 16 chez des nouveaux-nés à terme et sept chez des nouveaux-nés à terme. Chez ces bébés, on avait observé des concentrations maximales de bilirubine indirecte de 375  $\mu\text{mol/l}$  à 860  $\mu\text{mol/l}$  (220  $\text{mg/l}$  à 500  $\text{mg/l}$ ). Tous les nouveaux-nés étaient allaités, sauf un. On remarquait d'autres associations chez ces nouveaux-nés, soit une déshydratation (sept nouveaux-nés), un déficit glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6DP) (cinq nouveaux-nés), une allo-immunisation ABO (un nouveau-né), une hémolyse de cause inconnue (cinq nouveaux-

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

nés), une étiologie familiale (un nouveau-né) et une jaunisse précoce autrement inexplicée évidente avant l'âge de 24 heures (six nouveaux-nés). D'autres ont déclaré des cas semblables [106, 107]. Même si on a décelé d'autres facteurs de risque chez nombre de ces bébés par la suite, ceux-ci étaient rarement connus au moment du diagnostic de jaunisse.

Toute grossesse doit être suivie, et la recherche de facteurs de risque de l'hyperbilirubinémie doit être systématique afin de procéder à des analyses sanguines. Les nouveaux-nés sans facteurs de risque identifiés ont rarement un taux sérique de bilirubine totale de plus de 120 mg / l (205  $\mu$ mol par L). Et dès que le nombre de facteurs de risque augmente, le potentiel de développer sensiblement des niveaux élevés de bilirubine également s'accroître [108]. Dans ce cadre le ministère de santé au Maroc fixe des conditions et des épisodes de suivi de la grossesse et de l'accouchement, il s'agit du programme de surveillance de la grossesse et de l'accouchement (PSGA) qui consiste à faire 4 consultations prénatales au minimum : au 1<sup>er</sup> T, 2<sup>ème</sup> T, 8<sup>ème</sup> mois et au 9<sup>ème</sup> mois .Durant ces consultations on prescrit un bilan systématique fait de :

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

Vu la sous estimation clinique de l'ictère, et les sorties précoce des nouveaux-nés normaux. Le dépistage systématique de l'ictère doit se faire, et vu la fiabilité de la bilirubinémie transcutané, toute maternité doit être équipé d'un bilirubinometre transcutané, afin de suivre la courbe de bilirubine [109]. Le carnet de santé aussi devrait comporter une case concernant la survenue d'éventuel ictère et des informations sur l'évolution de la bilirubine. Néanmoins, toute valeur à la limite du pathologique doit faire pratiquer un dosage de la bilirubinémie. Le bilan sanguin se limitera initialement:

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

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

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

Le moment du dépistage varie d'une équipe à l'autre. Tout le monde s'accorde pour effectuer cette mesure en cas d'ictère clinique, mais certains proposent aussi une mesure journalière et/ou une mesure systématique le jour de la sortie [50]. L'intérêt de la mesure systématique journalière est d'obtenir la cinétique de la progression de l'ictère.

---

---

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

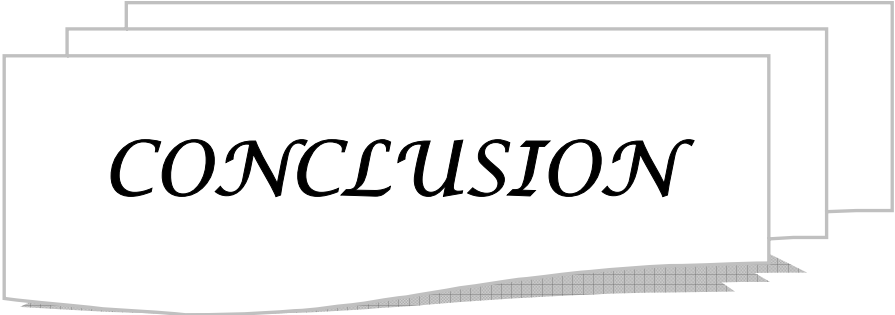
Le dosage de la bilirubine non liée à l'albumine n'est pas de pratique courante chez nous. Il permet pourtant de renseigner sur la fraction neurotoxique de la bilirubine. Le rapport bilirubine totale (mg/dl) sur albumine (g/l) reflète le seuil critique de la bilirubine non liée qui se situe entre 0,8 et 1,2 mg/l.

Dans notre contexte, le ministère de santé a recommandé 3 consultations après l'accouchement, en fin de séjour, au 8<sup>ème</sup> jour et entre le 40 et le 50<sup>ème</sup> jour.

Il faut insister aussi sur l'importance de la sensibilisation et de l'éducation des parents sur l'ictère et ses risques potentiels. Dans une étude réalisée [110], toutes les mères ont exprimé le désir pour de savoir plus de renseignements au sujet de l'ictère et de sa cause.

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





*CONCLUSION*

## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

---

L'ictère néonatal reste une situation fréquente chez le nouveau-né, accessible dans la quasi-totalité des cas à une prise en charge en maternité. La conduite à tenir est variable d'une équipe à l'autre. Une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, une utilisation judicieuse de la photothérapie, une surveillance pertinente en laboratoire et le traitement spécifique des autres troubles, sont essentiels pour assurer une prise en charge optimale de ces nouveaux-nés.

L'ictère d'origine infectieuse, la prématurité, et l'incompatibilité foeto-maternelle sont les causes les plus fréquentes dans notre série, ce qui nous incite à insister sur la prévention reposant sur une meilleure surveillance des grossesses, l'accouchement dans des structures médicalisées, une bonne prise en charge à la naissance, une information et éducation des parents et un suivi à long terme.

Par ailleurs, les sorties précoces de la maternité menacent la résurgence du risque de l'ictère nucléaire. Pour contrer cette menace, il faut maintenir une durée de séjour en maternité appropriée et une consultation systématique par le pédiatre avant la sortie de maternité.





*ANNEXES*

**ANNEXE I**

Service de Néonatalogie  
CHU Mohammed VI

**FICHE D'EXPLOITATION**

➤ Identité :

- Fils  / Fille  de : ..... Né le : ..... A.....
- Origine : ..... N d'entrée:.....
- Profession du père : .....Date d'entrée:.....
- Niveau socio-économique : .....Date de sortie ou de décès:.....

➤ Antécédents :

• Familiaux :

- Consanguinité : oui  non
- Maladies héréditaires : oui  Type : ..... non
- Autres problèmes : .....

• Maternels :

- Groupage : ..... Rh : .....
- Diabète : oui  non  Equilibré : oui  non
- Avortements : oui  non  Nombre : .....
- GEU : oui  non  / RCIU : oui  non
- Molle hydatiforme : oui  non  / MFIU : oui  non
- Accouchements prématurés : oui  non
- Grossesse suivie : oui  ou : ..... non
- Nombre de consultations prénatales : .....
- Infections : oui  non  Génitale :  urinaire :  autres : .....
- Métrorragies : oui  non  / Cerclage : oui  non
- Amniocentese : oui  non  / Choriocentese : oui  non
- Traumatisme obstétrical : oui  non  / Transfusion : oui  non
- Prise médicamenteuse : .....
- Gémellité : oui  non
- C/C : .....

Accouchement

- Date : ..... Terme : ..... lieu de l'accouchement : .....
- Durée de travail : ..... Rupture PDE : .....
- Liquide amniotique : normal  Teinté  Purulent  Fétide
- Voie d'accouchement : basse oui  non  / VME : oui  non
- Césarienne : oui  Indication : ..... non
- C/C : .....

➤ Etat de l'enfant à la naissance :



## L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI

- APGAR : ..... Gestes de réanimations : oui  non  durée : .....
- Placenta : poids : ..... taille : ..... abcès : oui  non

C/C : .....

### ➤ Histoire de la maladie :

Date d'apparition de l'ictère : < 36 h  entre 36h et 1 sem  > 1 sem  > 3 sem

- Emission du méconium : à h ..... / Constipation : oui  non
- Délai de mise au sein/accouchement : .....
- Type d'alimentation : AME  AMM  AAE
- Aspect des urines : ..... Aspect des selles : .....
- Signes digestifs : oui  non  type : .....
- Signes neurologiques : oui  non  type : .....

• Autres signes : .....

### ➤ Données de l'examen clinique du nouveau-né :

- Pâleur  Cyanose : oui  non
- FC : ..... b/min. TRC : ..... s t° : ..... °c PC : .....
- Faciès dysmorphique : oui  non
- Ex du crâne :  
Fontanelles : .....
- Céphalématome : oui  non  / BSS : oui  non
- Ex abdominal :

Foie : .....

Rate : .....

Autres anomalies : .....

- Ex neurologique :  
Tonus : normal  augmenté  diminué
- Réflexes archaïques : Présents : oui  non  normaux : oui  non
- Raideur de nuque : oui  non
- Ex. cardio-vasculaire : .....
- Ex. pleuro-pulmonaire : .....
- Ex ophtalmologique : .....
- Autres anomalies : .....

C/C : .....

### ➤ Données des examens paracliniques :

- NFS/Ret : .....
- Groupage- Rh : ..... Test de coombs direct : .....
- BT : ..... BC : ..... Albuminémie : ..... B/Alb : .....
- ECBU : .....
- Prélèvements bactériologiques : .....
- Sérologies TORCH : .....
- TSH : ..... T4 : .....
- Echographie hépatique : .....

**L'ictère néonatal : Expérience du CHU Mohammed VI**

---

- Echo-cœur :.....
  - Dosages enzymatiques :.....
  - Rx du thorax :.....
  - C/C :.....
  - Traitements de l'ictère :  
Photothérapie :conventionnelle  intensive  ; Exsanguino-transfusion  ; Gardéнал :
  - Autres :.....
  - Prise en charge étiologique :  
.....
  - Complications : oui  non  type :  
.....
  - Décès : oui  non  Cause : .....
  - Durée d'hospitalisation :.....
- 
-

**ANNEXE II**

**Tableau 3 : Les facteurs de risque de l'apparition d'une hyper bilirubinémie grave [5]**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Rapport de cotes approximatif Par rapport au reste de la population</b>
Jaunisse visible à moins de 24 heures de vie	Mal défini
Jaunisse visible avant le congé, quel que soit l'âge	Mal défini
Gestation plus courte (moins de 38 semaines)	A 36 semaines, 1.9 à 7.7
Membre de la fratrie ayant souffert d'une Hyper bilirubinémie grave	4.8
Ecchymoses visibles	2.6
Céphalématome	3.6
Sexe masculin	1.3 à 1.7
Mère de plus de 25 ans	2.6
Ascendance asiatique ou européenne	5.2 ou 1.2, respectivement
Déshydratation	Tributaire de la gravité
Allaitement exclusif ou partiel	Très variable dans les publications

---

**Annexe III**

**Modalités de l'exsanguino-transfusion**

Réchauffement

Aspiration gastrique préalable

Contention

Oxygénation et monitoring cardiaque

La veine ombilicale est la voix d'abord

Sang total ou constitué, le plus frais possible réchauffé, ambiant

Groupage O Rh - ou bien un sang compatible avec la mère et l'enfant

La quantité est de 2 à 3 masses sanguines =  $80 \text{ mg/kg} \times 3$

La quantité injectée doit être égale à la quantité soustraite

On effectue des cycles de 3ml/kg, et on estime qu'il faut environ 30 minutes pour une masse sanguine complète

Des substances adjuvantes sont nécessaires au cours de la réalisation de l'exsanguino-transfusion :

Une injection de 1ml de gluconate de calcium à 10% pour chaque 100 ml de sang échangés par le cathéter

Simultanément à sa réalisation, il faut apporter du sérum glucosé à 10% avec électrolytes

---

**Tableau 4:** Comparison between serum/plasma bilirubin determinations and non-invasive transcutaneous bilirubinometry in the literature [111]

Author	Year	N	Comparisons	Bland-Altman bias plot	Correlation	Regression line
				Mean [95% CI]		$y = ax + b$ ( <i>p</i> value )
Chaibva et al	1974	55	Serum/ icterometer		0.96	
Yamanouchi et al	1980	66	Serum/ Minolta		0.93	$1.11 x + 136$ ( <i>&lt; 0.001</i> )
Schumacher et al	1985	106	Serum/ Ictrometer Serum/ Minolta		0.63 0.74	$0.12 x + 29.8$ $0.19 x + 158.2$
Yamouchi and Yamanouchi	1988	336	Serum/ Minolta		0.93	
Gupta et al	1991	161	Serum/ icterometer		0.99	
Linder et al	1994	123	Plasma/ Minolta 101		0.96	( <i>&lt; 0.01</i> )
Knudsen ans Ebbesen	1996	150	Plasma/ Minolta 101		0.96	( <i>&lt; 0.01</i> )
Tan et al	1996	542	Plasma/ Minolta		0.80	$0.04 x + 167.8$ ( <i>0.0001</i> )
Tayaba et al	1998	900	Serum/ Chromatics		0.96	$0.9862 x - 0.86$
Rubartelli et al	2001	210	Colormate III	17.8 [- 77.0 to+ 77.0]	0.89	$1.07 x + 2.85$
Wong et al	2002	64	Serum/ BC Minolta 102/ BC	4 [- 67.9 to + 67.9] 0 [- 66.7 to + 66.7]	0.87	
Robertson et al	2002	101	Serum/ BC	6.84 [-32.5 to + 42.8]		
Engle et al	2002	304	Serum / BC		0.84	$1.01 x + 18.6$
Kazmierczak et al	2004	95	HPLC/BC	0.26 [-54.5 to +54.5]		
Mails et al	2004	849 146	Serum / Minolta 103 Minolta 103 / BC	6.81 [51.3 to + 31.6 ]	0.91	$0.8716 x + 15.6$
<i>Carceller et al</i>	<i>2006</i>	<i>178</i> <i>53</i> <i>35</i>	<i>Total blood/ BC</i> <i>Plasma/ BC</i> <i>Total blood/</i> <i>Plasma</i>	<i>1.5 [-50.4 to + 47.5 ]</i> <i>5.3 [- 35.8 to + 46.5 ]</i> <i>3.1 [-34.6 to + 40.7 ]</i>	<i>0.78</i> <i>0.77</i> <i>0.76</i>	<i>0.9197 x + 12.1 ( &lt; 0.001)</i> <i>0.9733 x + 9.0 ( &lt; 0.001)</i> <i>0.9426 x + 10.4 ( &lt; 0.001)</i>

**Tableau 5:** Sensivity, specificity, positive and negative predictive values of non-invasive transcutaneous bilirubinometry in the literature [111]

Author	Year	N	Gestational age	Device	Serum cut-off	Sensitivity %	Specificity %	PPV %	NPV %
			Weeks						
Schumacher et al.	1985	106	> 36	Minolta	> 220	94	78	44	99
Gupta et al.	1991	77	37 to 42	Ictrometer	>171	97	71	78	96
Linder et al.	1994	123	>37	Minolta 101	>220	86	98	86	98
Rubaltelli et al.	2001	210	≤36 and >36	HPLC BC	>220 >220	76 66	96 89	94 84	82 75
Wong et al.	2002	64	31 to 42	Minolta BC	≥170 ≥150	100 100	32 21	35 32	
Engle et al.	2002	304	>35	BC BC	>170 >260	73 33	97 96	99 82	50 75
<i>Dai et al.</i>	<i>1997</i>	<i>45</i>	<i>&gt;37</i>	<i>Minolta</i>	<i>≥260</i>	<i>100</i>	<i>68</i>	<i>27</i>	<i>100</i>

Units are expressed as  $\mu\text{mol/L}$ ; Year: year of publication; N: number of subjects included in the study; BC: BiliCheck; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value



*RESUMES*

## Résumé

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

Le but de ce travail est d'analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés hospitalisés au service de Pédiatrie du CHU Mohammed VI de Marrakech, entre Janvier 2005 et Décembre 2006, et qui ont présenté l'ictère néonatal. Résultats : 363 cas d'ictère néonatal ont été enregistrés parmi 1439 nouveau-nés hospitalisés pendant cette période soit une prévalence de 25.2 %. Une prédominance masculine est noté avec un pourcentage de 57.5%. L'ictère était précoce dans 5 % des cas. Les étiologies sont dominés par l'infection néonatale dans 81%, la prématurité dans 38%, l'ictère physiologique dans 6.6%, et l'incompatibilité foeto-maternelle dans 3.3%. La photothérapie associée au traitement étiologique, constituent l'essentiel de la prise en charge thérapeutique. Le recours à l'exsanguino-transfusion a été nécessaire dans un cas. L'évolution a été marquée par une mortalité dans 44 cas dont un cas à cause de l'ictère nucléaire. Les autres causes du décès sont : la détresse respiratoire, l'apnée, l'inhalation, la syphilis néonatale, les hématémèses, et l'hémorragie pulmonaire.

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

---

## Abstract

Jaundice is a common symptom during the neonatal period. It is caused by the deposition of pigment bilirubin in the skin and tissues in response to an increase in serum bilirubin levels in newborns at term or premature. This usually results from a physiological phenomenon related to the evolving nature of the metabolism of bilirubin. Its gravity lies in the potential changes to the risk of neurotoxicity.

The aim of this work is to analyze the clinical characteristics, aetiological, therapeutic and evolutive newborns hospitalized in the Neonatology CHU Mohammed VI Marrakech, between January 2005 and December 2006 and who presented neonatal jaundice. Results: 363 cases of neonatal jaundice were recorded among 1439 neonates hospitalized during this period is a prevalence of 25.2%. A male predominance is noted with a percentage of 57.5%. Jaundice was 5% in early cases. The etiologies are dominated by neonatal infection in 81%, prematurity in 38% physiological jaundice in 6.6%, and maternal-fetal incompatibility in 3.3%. Phototherapy associated etiological treatment are essential to the treatment. The use of exchange transfusion was necessary in one case. The evolution was marked by a death in 44 cases including one case because of the nuclear jaundice. Other causes of death are: respiratory distress, apnea, inhalation, neonatal syphilis, the hematemesis, and pulmonary hemorrhage.

Conclusion: Infection and prematurity are the main risk factors for the occurrence of nuclear jaundice in our series. Despite the favorable development of jaundice in most cases, there is a common symptom at risk of serious complications requiring care in specialized structures neonatology and prevention through the strengthening of the program of prenatal and post - natal.

---

## ملخص

اليرقان حالة مرضية شائعة في المرحلة الوليدية وهذا راجع إلى تموضع صبغ البليروبين في الجلد وباقي الأنسجة بعد ارتفاع تركيز البليروبين المصلي عند الأطفال حديثي الولادة عند الأجل و بالخصوص عند الخدج. هذا راجع عموما عن ظاهرة فزيولوجية مرتبطة بالتطور الطبيعي لتفاعل البليروبين. تظهر خطورة هذا المرض في إمكانية تطوره سلبيا إلى التسمم العصبي للبليروبين السائبة. الهدف من هذه الدراسة هو تحليل خصائص العلامات السريرية, الأسباب, العلاجات والتطور المرضي للأطفال حديثي الولادة الذين تم استشفائهم بالمركز الاستشفائي محمد السادس بمراكش بسبب اليرقان الوليدي بالبليروبين السائبة خلال الفترة الممتدة من يناير 2005 إلى دجنبر 2006. نتائج: تم تسجيل 363 حالة من اليرقان الوليدي من بين 1439 مولود حديث الولادة تم استشفائهم خلال هذه المدة أي 25,2% كانت هيمنة ذكورية بنسبة 57,5%. ظهور اليرقان كان مبكرا في 5% من الحالات. الأسباب الأكثر تواترا كانت الخمج الوليدي ( 81% ), الولادة المبكرة (38%), اليرقان الفزيولوجي في 6,6% حالة, واللاتوافق الجنيني- الامومي عند 3,3% من الحالات. العلاج الضوئي مقرونا بعلاج الأسباب شكل أساس التكفل العلاجي بينما كان اللجوء إلى نقل الدم بالمبادلة ضروريا عند مولود واحد. اتسم التطور المرضي بوقوع 44 حالة وفاة من ضمنهم حالة وفاة بسبب التسمم العصبي. الأسباب الأخرى: الإختناق, توقف التنفس, مرور السوائل إلى الجهاز التنفسي, الزهري, تقيء الدم, و النزيف عبر الجهاز التنفسي . خاتمة: الخمج و الولادة المبكرة كانا أهم عوامل التخمين السيئ لظهور اليرقان. و رغم أن تطوره في الغالب ايجابي, يبقى اليرقان حالة مرضية شائعة ذات تطورات وخيمة, تحتاج تكفلا علاجيا في إطار وحدة صحية جنينية متخصصة والوقاية الفعالة مقرونة بتقوية وتفعيل برنامج الاستشارة الطبية والمتابعة قبل وبعد الولادة.

---



***BIBLIOGRAPHIE***

- 1. Obladen. M**  
Soins intensifs aux nouveau-nés.  
Springer (2) Paris 1998:333–357
  - 2. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.**  
Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns.  
Pediatrics 1999;103(1):6–14.
  - 3. Arieh R, Ada T, Amir K, Miri H, David B.**  
Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia?  
The Journal of Pediatrics 2008;152(6):782–787.e2
  - 4. Labrune P.**  
Diagnostic de l'ictère du nouveau-né  
Encycl med chir , pédiatrie 2000;4-002-R-30: 4P
  - 5. Barkat A, Mdaghri Alaoui A, Belahssen A, Bassri B, Hamdani S, Lamdouar Bouazzaoui N.**  
Ictère néonatal à bilirubine indirecte 2003.  
Disponible sur:  
<file:///localhost/F:/L'ictère%20néonatal%20à%20bilirubine%20indirecte.htm>
  - 6. Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né .**  
Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus).  
Paediatrics & Child Health 2007;12(5):13B–24B.
  - 7. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.**  
Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants.  
Pediatrics 2001;108(1):31–39.
  - 8. Elbaqqali L.**  
Les ictères néonataux à bilirubine non conjuguée expérience du service de pédiatrie au HASSAN II Fès : étude rétrospective du Janvier 2002 à Décembre 2003.
-

9. **NARANG A, GATHWALA G, KUMAR P.**  
Neonatal jaundice: An analysis of 551 cases.  
Indian pediatrics 1997;34(5): 429-432
  
  10. **Manning D**  
American academy of pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus .  
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005;90:F450-1
  
  11. **Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pederson -Bjergaard L, Peterson J.R, Schaarup J .**  
Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Danmark.  
Acta Paediatr 2005; 94(1):59-64
  
  12. **Stanley Ip, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, Maisels J, Lau J, and Subcommittee on Hyperbilirubinemia**  
An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia  
Pediatrics 2004;114(1):130-53
  
  13. **Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al.**  
Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches.  
J Perinatol 2004; 24: 650-62.
  
  14. **Lillian R. Blackmon, Avroy, Fanaroff A, and Tonse N. K, Raju.**  
Research on Prevention of Bilirubin-Induced Brain Injury and Kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development Conference Executive Summary.  
Pediatrics 2004;114(1):229-
  
  15. **Hansen TW.**  
Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey.  
Clin Pediatr (Phila) 1996;35:309-16.
-

- 16. Kramer LI.**  
Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn.  
Am J Dis Child 1969;118:454-8.
  - 17. Virginia A, Moyer, MD, MPH, chul Ahn, PhD, Stephanie Sneed, BS.**  
Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice  
Arch de pédiatr and adolescent.Med 2000;154(4): 391-394
  - 18. Georges D.**  
Prise en charge de l'ictère du nouveau-né Rapport de L'ACADÉMIE NATIONALE DE MEDECINE 2003  
Disponible sur : (<http://www.academie-medecine.fr>) (consulté le 14.02.2009).
  - 19. Sgro M, Campbell D, Shah V.**  
Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada.  
CMAJ 2006;175(6):587-90.
  - 20. Carter K, MD, Emory Univ School of Medicine, Atlanta, Georgia, Dixon K, Parents of Infants and Children with Kernicterus, Birmingham, Alabama, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, and an EIS Officer, CDC, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).**  
Kernicterus in full term infants - United States, 1994-1998.  
Morbidity and Mortality Weekly Report 2001;50(23):491-4
  - 21. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH**  
Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia.  
Pediatrics 2000;106(2):e17.
  - 22. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia.**  
Neonatal jaundice and kernicterus.  
Pediatrics 2001;108:763 -765
-

23. **Maisels MJ, Newman TB.**  
Jaundice in full term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours.  
The pediatrician's nemesis.  
Clin Perinatol 1998;25:295 -302.
  
  24. **Riskin A, Kugelman A, Abend-Weinger M, Green M, Hemo M, Bader D.**  
In the eye of the beholder: How accurate is clinical estimation of jaundice in newborns?  
Acta Paediatr 2003; 92,(5):574-6.
  
  25. **Madlon-Kay DJ.**  
Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses,  
physicians, and icterometer.  
Pediatrics 1997;100(3):E3.
  
  26. **Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D.**  
How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns?  
Clin Pediatr 2003;42(2):153-8.
  
  27. **Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD.**  
The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program  
in an 18-hospital health system.  
Pediatrics 2006;117(5):e855-62.
  
  28. **Sender A.**  
Mesure transcutanée de la bilirubine en 2002.  
J Pediatr Puériculture 2002;15:280-9.
  
  29. **Robertson A, Kazmierczak S, Vos P.**  
Improved transcutaneous bilirubinometry: comparaison of SpectR(X) BiliCheck and  
Minolta Jaundice Meter JM-102 for estimating total serum bilirubin in a normal  
newborn population.  
J Perinatol 2002;22(1):12-4.
-

30. **Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al.**  
Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device.  
Pediatrics 2001;107:1264–71.
  
  31. **Maisels M. J, MB, BCh, Enrique M, Ostrea Jr, Touch S, Sarah E, Clune DO, Cepeda E, Kring E, RN, Gracey K, RN, MSN, Jackson C, RN, MSN, Talbot D, RN, MSN and Huang R, PhD.**  
Evaluation of a New Transcutaneous Bilirubinometer  
Pediatrics 2004;113(6):1628–1635
  
  32. **Sanpavat S, Nuchprayoon I.**  
Noninvasive transcutaneous bilirubin as a screening test to identify the need for seum bilirubin assessment.  
J Med Assoc Thai 2004; 87(10): 1193–8.
  
  33. **Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW.**  
The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies.  
Acta Paediatr 2004;93:1486–90
  
  34. **Mercanti I, Michel F, Thomachot L, Loundou D–A, Nicaise C, Vialet R, Di Marco J–N, Lagier P and Martin C.**  
Transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants.  
Archives de Pédiatrie 2007;14( 7):875–880
  
  35. **Yasuda S, Itoh S, Isobe K, et al.**  
New transcutaneous jaundice device with two optical paths.  
J Perinat Med 2003;31:81–88.
  
  36. **Maisels MJ, Conrad S.**  
Transcutaneous bilirubin measurements in full-term infants.  
Pediatrics 1982;70:464–467
  
  37. **Schumacher RE.**  
Non-invasive measurements of bilirubin in the newborn.  
Clin Perinatol 1990;17:417–435.
-

- 38. Thayyil S, Marriott L.**  
Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for serum bilirubin estimations in term and near term infants?  
Archives of Disease in Childhood 2005;90:1311–1312
- 39. Wong CM, van Dijk PJE, Laing IA.**  
A comparison of transcutaneous bilirubinometers: Spectrx Bilicheck versus Minolta Airshields.  
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;87:F137–F140
- 40. H T Ho, T K Ng, K C Tsui, Y C Lo.**  
Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer in Chinese newborns.  
Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal 2006;91:F434–F438
- 41. Manzar S**  
Cephalocaudal progression of jaundice:a reliable clinical method to assess the degree of neonatal hyperbilirubinemia  
J trop pediatr 1999;45:312–313
- 42. Szabo P, Wolf M, Bucher HU, Fauchere JC, Haensse D; Arlettaz R.**  
Detection of hyperbilirubinemia in jaundiced full terme neonates by eye or by bilirubinometer?  
Eur j pediatr 2004;163:722–7
- 43. ArieH R, Ada T, Amir K, Miri H, David B.**  
Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia?  
The Journal of Pediatrics 2008; 152(6):782–787
- 44. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia.**  
Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.  
Pediatrics 2004; 114(1):297–316.
-

- 45. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M.**  
Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie  
Pediatrics 2006; 117(3):30- 33
  - 46. Colasson F, Darracq-Paris J C, Dore B, Orget J, Mettey R, Touriss H, Giraud J R.**  
Les risques foetaux et maternels dans l'infection urinaire gravidique  
Gyn Obstet 1981;76(4):269\_278
  - 47. Poissonier MH, Brossard Y, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, De Lachaux et Cavinié.**  
Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire.  
Encycl Med Chir ;( Elsevier, Paris), gynécologie obstétrique, 5-020-A-20, Pédiatrie 1998 ;4-002-R-25, 12 p
  - 48. Chaviniéj, Brossard Y.**  
Les imcompatibilités sanguines 25 ans après  
10 ème journée des techniques avancées en gynécologie- obstétrique, périnatalogie, PMA. fort-de-France 1995 :669-692
  - 49. Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supemant K , Leger J, Association of française pour le dépistage et la prevention des handicaps de l'enfant.**  
Sex- specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns.  
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2009-13
  - 50. Soulié JC.**  
Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité.  
Médecine & Enfance 2003 ;23(5):275-80.
  - 51. Labrune P.**  
Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge.  
Arch Pediatr 1998; 5:1162-1167.
  - 52. Gartner L.M.**  
Neonatal jaundice.  
Pediatr Rev 1994, 15: 422-432.
-

- 53. American Academy of Pediatrics.**  
Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn.  
Pediatrics 1994;94:558-565
  - 54. Gartner L.M, Herrarias C.T, Sebring R.H.**  
Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia.  
Pediatrics 1998;101:25-31..
  - 55. Bertini G, MD, Dani C, MD, Tronchin M, PhD, and Firmino F. Rubaltelli, MD.**  
Is Breastfeeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice?  
Pediatrics 2001;107( 3):e41
  - 56. Odièvre M.**  
Ictère au lait de mère. In : Journées Parisiennes de Pédiatrie.  
Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1998:85-94
  - 57. Labrune P, Trioche P.**  
La maladie de Gilbert.  
MT Pédiatrie 2000;3: 63-64.
  - 58. Bosma P.J, et al.**  
The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome.  
N Engl J Med 1995;333:1171-1175.
  - 59. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B.**  
Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome.  
Lancet 1996;347: 578-581.
  - 60. Sato H, Adachi Y, Koiwai O.**  
The genetic basis of Gilbert's syndrome.  
Lancet 1996;347: 557-558.
-

- 61. Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T.**  
Contribution of two missense mutations (G71 R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler–Najjar syndrome type II.  
Biochem Biophys Acta 1998;1406: 267–273.
  - 62. Monaghan G, Foster B, Jurima–Romet M, Hume R, Burchell B.**  
UGT\*1 genotyping in a Canadian Inuit population.  
Pharmacogenetics 1997;7:153–156.
  - 63. Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T.**  
The UGT1A1 28 allele is relatively rare in a Japanese population.  
Pharmacogenetics 1998;8:357–360
  - 64. Maruo M.Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M.**  
Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP–glucuronosyltransferase polymorphism.  
Pediatrics 1999;103:1224–1227.
  - 65. Bancroft J.D, Kreamer B, Gourley GR.**  
Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice.  
J Pediatr 1998;132:21–26.
  - 66. Monaghan. G, et al.**  
Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn.  
J Pediatr 1999;134: 441–446.
  - 67. Kaplan. M, Renbaum .P, Levy–Lahad E., Hammerman C, Lahad A, Beutler E.**  
Gilbert syndrome and glucose–6–phosphate dehydrogenase deficiency: A dose–dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia.  
Proc of the Natl Acad Sci USA 1997;94: 12128–12132.
-

- 68. Iolascon A, Faienza M.F, Moretti A, Perrotta S, Miraglia del Giudice E**  
UGT1 promoter polymorphism accounts for increased neonatal appearance of hereditary spherocytosis.  
Blood, 1998 ;91: 1093.
- 69. Trioche P, et al.**  
Jaundice with hypertrophic pyloric stenosis as an early manifestation of Gilbert syndrome.  
Arch Dis Child 1999;81: 301–303.
- 70. Bosma P.J, et al.**  
Sequence of exons and the flanking regions of human bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase gene complex and identification of a genetic mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type 1.  
Hepatology 1992;15: 941–947.
- 71. Labrune P, et al.**  
Genetic heterogeneity of Crigler-Najjar syndrome type I : a study of 14 cases.  
Hum Genet 1994; 94: 693–697.
- 72. Meloni G, Piga M.T, Cao A.**  
Molecular analysis of patients of Sardinian descent with Crigler-Najjar syndrome type I.  
J Med Genet 1997;34: 122–125.
- 73. Ciotti M, Obaray R, Martin M.G, Owens I.S.**  
Genetic defects at the UGT1 locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis.  
Am J Med Genet 1997; 68: 173–178.
- 74. Fox I.J, et al.**  
Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation.  
N Engl J Med 1998;338: 1422–1426.
-

75. **Kren B.T, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury N.R, Chowdhury J.R, Steer C.J.**  
Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide.  
Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:10349-10354.
76. **Labrune P.**  
Exploration d'un ictère néonatal.  
Médecine thérapeutique / Pédiatrie 2001 ;4( 2) :127-32
77. **Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK.**  
Neonatal hyperbilirubinemia.  
N Engl J Med 2001;344: 581-90.
78. **Pezzati M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF.**  
Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device.  
Am J Perinatol 2002;19(8): 439-44.
79. **Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK.**  
Phototherapy: current methods and future directions.  
Semin Perinatol 2004;28:326-33.
80. **Mills JF, Tudehope D.**  
Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice.  
Cochrane Database Syst Rev 2001;1:(CD002060)
81. **Sender A, Caldéra R.**  
Les indications de la photothérapie dans l'ictère néonatal.  
Ann Pediatr (Paris) 1998; 45: 655-63.
82. **Cockington RA.**  
A guide to use of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia.  
Pediatrics 1999; 103: 6-14.
-

83. **Wananukul S, Praisuwanna P.**  
Transepidermal water loss during conventional phototherapy in nonhemolytic hyperbilirubinemia term infants.  
J Med Assoc Thai 2001; 84(1): S46–S50.
84. **Briand E, Rambaud C, Raison–Boulley AM, Sander A, Dehan M.**  
Mort subite sous phototherapie: attention à l'hyperthermie.  
7e Journée Parisienne Obstetrico–pédiatrique. Paris. 5 féviers 1999.
85. **Caldera R, Sander A.**  
Photothérapie et mort subite du nourrisson.  
Arch Pediatr 1999; 6: 113.
86. **Myara A, Sander A, Valette V, et al.**  
Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light.  
Biol Neonate 1997;71:75–82.
87. **Tan KL, F Dong F.**  
Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy.  
Acta Paediatr 2003; 92:327–31.
88. **Maisels M J, M.B, B.Ch, and Antony F. McDonagh, Ph.D.**  
Phototherapy for Neonatal Jaundice  
The new England journal of medicine 2008;358: 920–928.
89. **Badens C, Leclaire M, Collomb J, et al.**  
Déficit en glucose–6–phosphate déshydrogénase et ictère néonatal.  
Presse Med 2001;30:524–6.
90. **Mostapha F.**  
Apport de l'exsanguino–transfusion dans l'immunisation foeto–maternelle érythrocytaire « A propos de 74 observations ».  
Etude rétrospective du Janvier 1980 à Juin 1993. 1994. Thèse Doctorat Médecine, n°324 : 67,76 p
-

- 91. Kappas A, Drummond GS, Valaes T.**  
A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics* 2001;108:25-30.
- 92. Kaplan M, Hammerman C.**  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol* 2004; 28 :356-64
- 93. Gartner LM.**  
Breastfeeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; 21(1): S25-S29
- 94. Jorgensen MH, Ott P, Juul A, Skakkebaek NE, Michaelsen KF.**  
Does breast feeding influence liver biochemistry? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 559-65.
- 95. Manganaro R, Mami C, Marrone T, Marseglia L, Gemelli M.**  
Incidence of dehydration and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 2001; 139: 673-5.
- 96. Oddie S, Richmond S, Coulthard M.**  
Hypernatraemic dehydration and breast feeding: a population study. *Arch Dis Child* 2001; 85: 317-20
- 97. Mollen TJ, Scarfone R, Harris MC.**  
Acute, severe bilirubin encephalopathy in a newborn. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20: 599-601.
- 98. Aplay F, Sarici S U, Tosuncuk H D, Serdar M A, Inanc N, Gokçay E.**  
The value of first -day bilirubin measurement in predicting the developpement of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborn. *Pediatrics* 2000;106(2): 16
-

99. **Geiger AM, Petitti DB, Yao JF.**  
Rehospitalisation for neonatal jaundice: risk factors and outcomes.  
Paediatr Perinat Epidemiol 2001;15:352–8.
100. **Ebbesen F.**  
Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark.  
Acta Paediatr 2000; 89(10):1213–7.
101. **Damkjær Maimburg R, Væth M, Schendel D E, Bech BH, Olsen J, Thorsen P.**  
Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism?  
Paediatric and Perinatal Epidemiology 2008;22(6): 562–568
102. **Gupta AK, Mann S B S.**  
Is auditory brainstem reponse a bilirubin neurotoxicity maker?  
Amer j otolaryngol 1998 ;19:232–6.
103. **Valaes T.**  
Bilirubin toxicity: The problem was solved a generation ago.  
Pediatrics 1992; 89: 819–21.
104. **Johnson L.**  
Yet another expert opinion on bilirubin toxicity.  
Pediatrics 1992; 89: 829–31.
105. **Brown AK, Johnson L.**  
Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Klaus MH, eds.  
The Year Book of Neonatal and Perinatal Medicine. Philadelphia: Mosby Yearbook, 1996:17–28.
106. **MacDonald MG.**  
Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.  
Pediatrics 1995; 96:734–8.
-

- 107. Maisels MJ, Newman TB.**  
Kernicterus in otherwise healthy breast-fed newborns.  
Pediatrics 1995; 96:730-3.
- 108. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds**  
Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn.  
Nelson Textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: Saunders 2000:511-28.
- 109. Maria B.**  
A propos des recommandations pour la pratique clinique de l'Anaes : Sortie précoce après accouchement : conditions pour proposer un retour précoce à domicile.  
Gynécologie obstétrique & fertilité 2005 ;33(3) :169.
- 110. Patricia R. Hannon, MD, Sharla K, Willis, DrPH, Susan C, Scrimshaw, PhD.**  
Persistence of Maternal Concerns Surrounding Neonatal Jaundice.  
Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:1357-1363.
- 111. Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin E.E**  
Point of care testing: Transcutaneous bilirubinometry in neonates  
Clinical Biochemistry 2009; 42:143-149
-