

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 060/015

DEVENIR DE L'ICTÈRE NÉONATAL INTENSE

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/03/2015

PAR
Mme. BADJA SARA
Née le 30 MAI 1989 à Fés

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ictère néonatal intense- Ictère nucléaire-Encéphalopathie bilirubinique-PEA-Nouveau-né

JURY

M. Bouharrou Abdelhak	PRESIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. Lakhdar Idrissi Mounia	JUGES
Professeur agrégé de Padiatrie	
Mme. Abourrazak Sanae.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme.Rhazi Karima.....	JUGES
Professeur agrégé d'Epidémiologie	
M.Oulmaati Abdallah.....	JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme.Hmami Fouzia.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

PLAN	0
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	15
MATERIELS ET METHODES	18
I. MATERIELS:	19
1. Critères d'inclusion :	19
2. Critères d'exclusion :	19
II. METHODES:	20
RESULTATS	21
A. Etude descriptive	22
A.a. Etude rétrospective	22
I. Difficultés et limites de l'étude	22
II. Epidémiologie	23
1. Fréquence.	23
2. Age d'admission	24
3. Sexe ratio	25
4. Motif d'hospitalisation	26
5. Durée d'hospitalisation	27
III. Antécédents	27
1. Caractéristiques maternelles	27
1.1 Consanguinité :	27
1.2 Age maternel :	27
1.3 Gestité :	27
1.4 Avortement:	28

1.5	Antécédents de décès: -----	28
1.6	Antécédents de transfusion sanguine :-----	28
1.7	Antécédent d'ictère néonatal dans la fratrie :-----	29
2.	Déroulement de la grossesse :-----	30
2.1	Suivi : -----	30
2.2	Anamnèse infectieuse: -----	30
2.3	Pathologies associées: -----	30
3.	Accouchement :-----	30
3.1	Lieu d'accouchement : -----	30
3.2	Voie d'accouchement : -----	30
3.3	Age gestationnel : -----	32
3.4	APGAR:-----	32
3.5	Poids à la naissance -----	33
3.6	Allaitement: -----	33
IV.	Données cliniques. -----	34
1.	Age d'apparition de l'ictère -----	34
2.	Délai d'hospitalisation: -----	35
3.	Signes fonctionnels -----	37
4.	Diagnostic anténatal d'allo-immunisation materno-fœtale -----	37
5.	Examen clinique. -----	38
V.	Données biologiques. -----	39
1.	Dosage de la bilirubine sanguine. -----	39
1.1.	Bilirubine totale: -----	39
1.2.	Bilirubine libre: -----	42

2. Groupage ABO/Rhésus. -----	43
2.1 Système ABO: -----	43
2.2 Système Rhésus: -----	43
3. Test de Coombs. -----	46
4. NFS. -----	46
5. Autres examens en fonction de l'orientation clinique.-----	48
5.1 CRP: -----	48
5.2 ECBU: -----	48
5.3 Hémoculture:-----	48
5.4 PL: -----	48
5.5 Bilan thyroïdien: -----	48
5.6: Dosage du G6PD -----	48
5.7 Bilan hépatique: -----	49
5.8 Fonction rénale: -----	49
VI. Etiologies -----	50
VII. Prise en charge thérapeutique -----	53
1. Photothérapie -----	53
2. Exsanguino-transfusion -----	55
3. Autres: -----	59
3.1 Immunoglobulines intraveineuses	59
3.2 Transfusion -----	59
3.3 Antibiothérapie -----	59
VIII. Surveillance:-----	60
IX. Evolution: -----	60

A.b . Recul: -----	66
I. Caractéristiques épidémiologiques: -----	66
1. Age à l'admission:-----	66
II. Caractéristiques cliniques : -----	66
1. Développement staturo-pondéral : -----	66
2. Développement psychomoteur : -----	67
3. Examen neurologique: -----	69
4. Examen ophtalmologique :-----	70
III. Caractéristiques paracliniques: -----	70
1. IRM: -----	70
2. Potentiels évoqués auditifs : PEA -----	72
3. EEG: -----	72
B. ETUDE ANALYTIQUE. -----	73
I. ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE -----	73
1. Sexe:-----	73
2. ATCD d'ictère dans la fratrie: -----	74
3. Age gestationnel: -----	75
4. Poids de naissance: -----	76
5. Diagnostic anténatal d'allo-immunisation materno-fœtale: -----	77
II. Analyse clinique -----	78
1. Age du début de l'ictère: -----	78
2. Durée d'évolution avant l'hospitalisation : -----	79
3. Ictère nucléaire:-----	80
III. Analyse para-clinique: -----	81

1. BT et BNC à l'admission et après la séance de photothérapie :-----	81
2. Taux d'hémoglobine à l'admission : -----	83
IV. Analyse étiologique :-----	84
1. Incompatibilité materno-fœtale rhésus: -----	84
2. Incompatibilité materno-fœtale ABO: -----	85
3. Association entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et les différentes étiologies :-----	86
V. Analyse thérapeutique :-----	88
1. Exsanguino-transfusion :-----	88
2. Photothérapie intensive:-----	89
VI. Association de complications neurologiques et auditives chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense :-----	90
VII. Résumé des différentes associations retrouvées entre le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense et certains facteurs anamnestiques, cliniques, biologiques, étiologiques ou thérapeutique : -----	98
DISCUSSION -----	92
I. Définitions et cadre nosologique : -----	93
II. Epidémiologie: -----	94
1. Fréquence de l'ictère intense: -----	94
2. Fréquence de l'ictère intense par rapport aux autres ictères: -----	95
3. Sexe ratio: -----	95
III. Physiopathologie: -----	96
1. Formation de la bilirubine : -----	96
2. Transport de la bilirubine: -----	97
3. Métabolisme et excrétion :-----	97

4. Circonstances physiologiques:-----	99
5. Circonstances pathologiques :-----	100
6. Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine : -----	102
6.1 Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau :-----	102
6.2 Mécanismes de protection cérébrale :-----	102
6.3 Altérations des mécanismes de protection cérébrale: -----	104
6.4 Hiérarchisation des mécanismes lésionnels: -----	105
IV. Reconnaissance de l'ictère et évaluation de sa gravité: -----	107
1. Progression de la coloration cutanée chez le nouveau-né ictérique :-----	107
2. Prévention par le dépistage précoce de l'ictère : -----	108
2.1 Dépistage classique : -----	109
2.2 Dépistage instrumental : -----	110
V. Facteurs de risque:-----	112
1. Antécédents: -----	112
1.1 Antécédents maternels :-----	112
1.2 ATCD d'ictère dans la fratrie : -----	113
1.3 Age gestationnel :-----	114
1.4 Poids de naissance : -----	115
1.5 L'allaitement : -----	116
1.6 Accouchement :-----	117
2. Aspect clinique : -----	118
2.1 Description de l'ictère : -----	118
2.2 Début de l'ictère : -----	119
2.3 Signes associés :-----	120

2.4	Ictère nucléaire : -----	120
VI.	Toxicité de l'ictère : -----	121
1.	Incidence de l'ictère nucléaire : -----	121
2.	Anatomopathologie de l'ictère nucléaire :-----	121
3.	Toxicité Aigue : -----	123
4.	Toxicité chronique : ictère nucléaire (encéphalopathie chronique à la bilirubine)-----	125
5.	Facteurs de risque de la neurotoxicité de la bilirubine -----	129
VII.	Diagnostic paraclinique : -----	131
1.	Dosage sanguin de la bilirubine : -----	131
1.1	Dosage de la bilirubine totale plasmatique : -----	131
1.2	Taux de bilirubine non conjuguée et bilirubine conjuguée :-----	134
2.	Rapport bilirubine totale/albumine sérique:-----	134
3.	Groupe ABO/Rh :-----	135
4.	Dosage du monoxyde du carbone (CO) exhalé : -----	136
5.	En pratique : -----	136
6.	Potentiels évoqués auditifs (PEA). -----	137
7.	Imagerie par résonance magnétique (IRM).-----	139
VIII.	ETIOLOGIES: -----	140
1.	ICTERES A BILIRUBINE LIBRE: -----	142
1.1	Ictère simple ou physiologique -----	142
1.2	Ictère lié aux hémolyses néonatales-----	142
1.2.1	Incompatibilités fœto-maternelles : -----	143
a.	Incompatibilité fœto-maternelle dans le système rhésus : -----	143

b. Incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO : -----	144
1.2.2 Hémolyses constitutionnelles : -----	145
a. Déficits enzymatiques: -----	145
b. Maladies de la membrane du globule rouge: -----	146
c. Hémoglobinopathies: -----	146
1.2.3 Hémolyse extravasculaire: -----	147
1.3 Ictère infectueux: -----	147
1.4 Ictère secondaire à une hypothyroïdie congénitale: -----	147
1.5 Anomalies de la glucurono-conjugaison : -----	148
1.5.1 Déficit transitoire de la captation, du transport, de la conjugaison de la bilirubine: -----	148
1.5.2 Déficits constitutionnels de la glucurono-conjugaison de la bilirubine: -----	148
2. Cholestases néonatales ou ictères à bilirubine conjuguée : -----	149
3. Ictère néonatal d'origine indéterminée : -----	149
IX. Prise en charge de l'ictère néonatal intense: -----	150
1. Photothérapie: -----	150
1.1 Mécanisme d'action: -----	150
1.2 Facteurs influençant l'efficacité: -----	152
1.3 Méthodes : -----	154
1.3.1 Photothérapie conventionnelle : -----	154
1.3.2 Photothérapie intensive : -----	154
1.4 Indications: -----	156
1.5 Complications: -----	157

1.6 Arrêt de la photothérapie :	158
2. Exsanguino-transfusion:	159
2.1 Mécanisme d'action:	159
2.2 Efficacité:	160
2.3 Indications:	160
2.4 Effets secondaires éventuels:	160
3. Perfusion d'albumine:	162
4. Mesoporphyrines:	162
5. Phénobarbital:	163
6. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (Ig IV):	163
7. Traitement de l'anémie associée:	163
X. Devenir de l'ictère néonatal intense:	164
1. Classification de l'ictère nucléaire selon la localisation:	165
1.1 Ictère nucléaire classique :	165
1.2 Ictère nucléaire avec prédominance motrice:	165
1.3 Ictère nucléaire avec prédominance des séquelles auditives:	165
1.4 Dysfonctionnement neurologique subtile induit par la bilirubine :	166
2. Classification des séquelles en fonction de leurs sévérités :	166
3. Devenir de l'encéphalopathie bilirubinique chronique:	167
3.1 Prévision du devenir de l'ictère nucléaire :	167
3.2 Neuropathie auditive :	168
3.3 Devenir neurocomportemental des nouveau-nés avec HB néonatale--	170
RECOMMANDATIONS	172
CONCLUSION	175

RESUME	177
BIBLIOGRAPHIE	184
ANNEXE	205

LISTE DES ABREVIATIONS

NN	: nouveau né
IMF	: infection materno-fœtale
IRM	: imagerie par résonance magnétique
RAI	: recherche d'agglutinines irrégulières
ATCD	: antécédent
DR	: détresse respiratoire
RA	: reflexes archaïques
LCH	: luxation congénitale de hanche
SA	: semaine d'aménorrhée
BT	: bilirubine total
PN	: poids de naissance
Ets	: éléments
TSH us	: hormone thyroïdienne ultrasensible
CRP	: protéine C réactive
ECBU	: examen cytobactériologique urinaire
G6PD	: glucose 6 phosphate déshydrogénase
PL	: ponction lombaire
RH	: rhésus
PTI	: photothérapie intensive
EST	: exsanguino-transfusion
P.A	: Poids à l'admission
G.S	: Groupage sanguin
TDC	: Test de Coombs
Hb	: Hémoglobine
D.H	: Délai d'hospitalisation

PCM	: Pâleur cutanéomuqueuse
SMG	: Splénomégalie
HMG	: hépatomégalie
AG	: âge gestationnel
DCD	: Décédé
NP	: non précise sur dossier
RAS	: rien à signaler
AMF	: allo-immunisation materno-fœtale
PFC	: plasma frais congelé
BNC	: bilirubine non conjuguée
ROT	: reflexes ostéotendineux
PEA	: potentiels évoqués auditifs
DPM	: développement psychomoteur
PEC	: prise en charge
HB	: hyper-bilirubinémie
EEG	: électro-encéphalogramme
CNRHP	: Centre national de référence en hémobio­logie périnatale
NADPH	: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
CO	: monoxyde de carbone
SRE	: système réticulo-endothélial
LCR	: liquide céphalorachidien
BST	: bilirubine sérique totale
OATP	: Les protéines de transport d'anions organiques
MDR proteins	: Multidrug résistance proteins
AAP	: American academy of pediatrics
BHE	: barrière hémato-encéphalique

NA	: neuropathie auditive
BIND	: bilirubin induced neurological damage
IFME	: incompatibilité materno-fœtale érythrocytaire
BC	: bilirubine conjuguée
CGR	: culot globule rouge
AFSSAPS	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
CMV	: cytomégalovirus
Ig IV	: immunoglobulines intra veineuses
PT	: photothérapie
ANAES	: l'Agence nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Sante
GPE	: globulus pallidus externe
GPI	: globulus pallidus interne
STN	: noyau sous thalamique
JCIH	: Joint comittee on infant hearing
TDAH	: trouble d'attention et hyperactivité
QI	: quotient intellectuel

Introduction

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

Ces séquelles peuvent aller de signes neurologiques discrets à une encéphalopathie grave en cas d'ictère nucléaire.

Ce risque neurologique justifie les efforts de prévention fondés sur la prise en compte des facteurs de risques et le traitement précoce de l'ictère à la période néonatale.

Notre travail consiste à étudier le devenir des nouveau-nés qui avaient un ictère néonatal intense, en analysant le développement psychomoteur et en cherchant les complications neurosensoriels qui constituent l'évolution la plus redoutable de l'hyper bilirubinémie intense.

Le principe de cette étude est d'analyser les dossiers des nouveau-nés qui étaient hospitalisés en réanimation néonatale pendant les années 2011 et 2012 et qui avaient une hyper bilirubinémie intense avec un taux de bilirubine totale supérieure à 180mg/L (307,7 μ mol/l), ainsi que d'évaluer leur devenir.

Les objectifs de cette étude sont:

1. décrire les aspects cliniques, épidémiologiques, paracliniques et étiologiques des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense.
2. détecter les facteurs de risque de l'ictère néonatal intense.
3. Définir les différentes étiologies.
4. Décrire la prise en charge dont ont bénéficié les nouveau-nés durant leurs séjours en réanimation néonatale.
5. Evaluer la prise en charge et l'évolution à court et à moyen terme.
6. Chercher les facteurs incriminés dans la survenue des complications neurosensorielles de l'ictère néonatal intense.

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIELS:

Il s'agit d'une étude cohorte, portant sur 127 cas d'ictère néonatal intense, colligés au service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale du CHU Hassan II de Fès, sur une période s'étalant du premier janvier 2011 au 31 décembre 2012.

1. Critères d'inclusion :

Dans notre étude, nous avons inclus tous les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense ou potentiellement intense :

- Nouveau-nés hospitalisés pour ictère néonatal avec un taux de bilirubine totale supérieur ou égal à 180mg/l toutes causes confondues.
- Nouveau-nés hospitalisés pour ictère néonatal avec un taux de bilirubine totale supérieur au 95^e percentile par rapport à l'âge gestationnel.
- Nouveau-nés hospitalisés pour allo-immunisation materno-fœtale rhésus avec des facteurs de risque d'ictère potentiellement grave.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus les nouveau-nés :

- Ayant été hospitalisés pour ictère néonatal avec bilirubinémie inférieure à 180mg/l.
- N'ayant pas bénéficié d'un dosage de la bilirubine plasmatique (dossiers incomplets).

II. METHODES:

- Les données ont été recueillies à partir des dossiers cliniques des malades.

Chaque dossier a été analysé en se référant à une fiche type exploitant les données épidémiologiques, obstétricales, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives.

La fiche d'exploitation des dossiers utilisée est rapportée en annexe.

- Nous avons reconvoqué les nourrissons qui répondaient aux critères d'inclusion.

Ceux qui se sont présentés à l'hôpital du jour de service de néonatalogie du CHU HASSAN II, ont bénéficiés d'un examen clinique exhaustif en insistant sur le développement staturo-pondéral, psychomoteur et neurologique.

En fonction des données de l'examen clinique, des examens complémentaires ont été demandés tels que : les potentiels évoqués auditifs, un examen ophtalmologique sous sédation, ainsi que l'IRM cérébrale.

- Analyse statistique :

- Nous avons procédé à une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, des antécédents maternels, du déroulement de la grossesse et de l'accouchement ainsi que des données cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des patients.
- Les différents paramètres recueillis ont été saisis sur un fichier Excel et traités par le logiciel statistique SPSS version 20.
- Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type alors que les variables qualitatives sont résumées en effectif et pourcentage.
- L'analyse bi-variable a fait appel au test de chi 2 (χ^2) pour la comparaison des pourcentages et le test anova pour la comparaison de moyennes.

RESULTATS

A. Etude descriptive

A.a. Etude rétrospective

I. Difficultés et limites de l'étude.

Comme toute étude, les difficultés majeures que nous avons rencontré étaient liées à l'exploitation des dossiers surtout qu'on devait consulter les dossiers de tous les nouveau nés hospitalisés au sein du service quelque soit leur motif d'hospitalisation, et que certaines données manquaient sur certains dossiers.

Pour avoir un recul on a rencontré des difficultés à contacter les familles des nouveau-nés à cause de la disparité géographique de leurs provenances et/ou le changement des coordonnées (numéros de téléphone).

En plus, des difficultés ont été retrouvées dans la comparaison avec les données de la littérature vue la variabilité des critères d'inclusion entre les études.

II. Epidémiologie

1. Fréquence.

Sur 349 nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie pour ictère néonatal, durant la période couverte par l'étude, 127 au moins avaient un ictère intense soit 36 %, toutes causes confondues (vu le manque de données et la difficulté de consulter tous les dossiers).

L'ictère intense touchait 6,5 % de la totalité des nouveau-nés admis au service de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=1982).

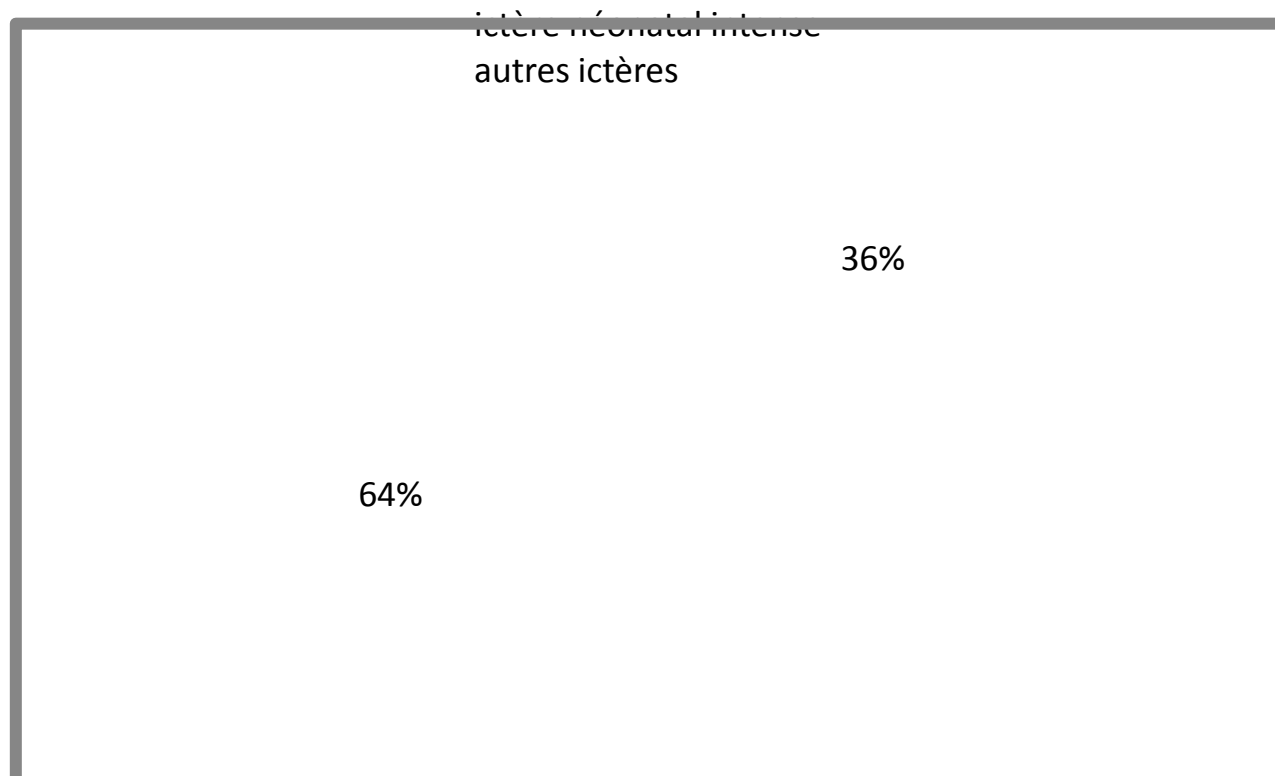


Figure N°1 : Fréquence de l'ictère néonatal intense

2. Age d'admission

L'âge moyen dans notre série était de 3 jours, 78% des nouveau-nés avaient un âge ≤ 3 jours, avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.

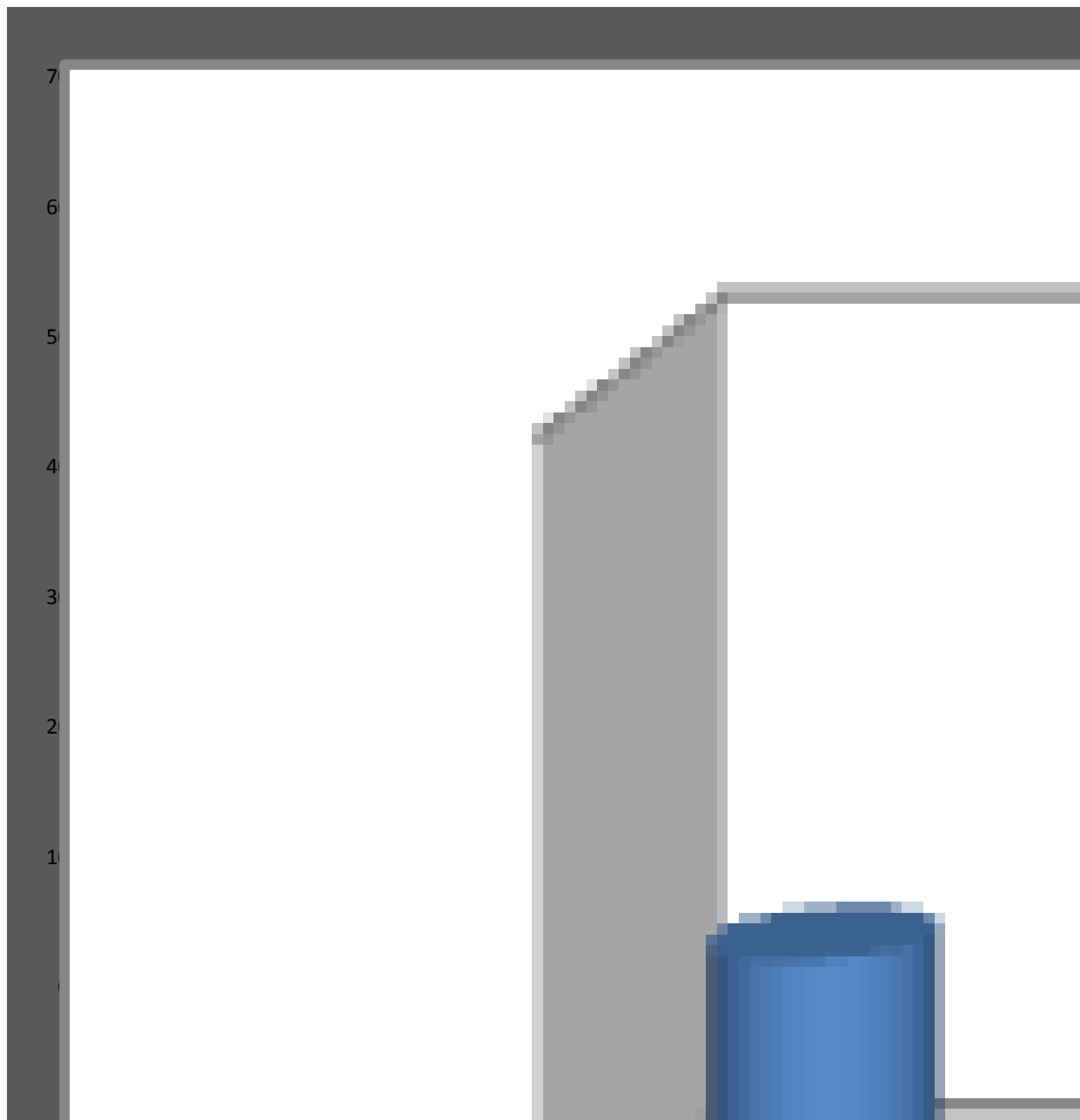


Figure N°2 : Répartition des cas en fonction de l'âge d'admission

3. Sexe ratio

On note une prédominance du sexe masculin dans notre étude, qui a représenté 64%(81 garçons) avec un sexe ratio de 1,8.

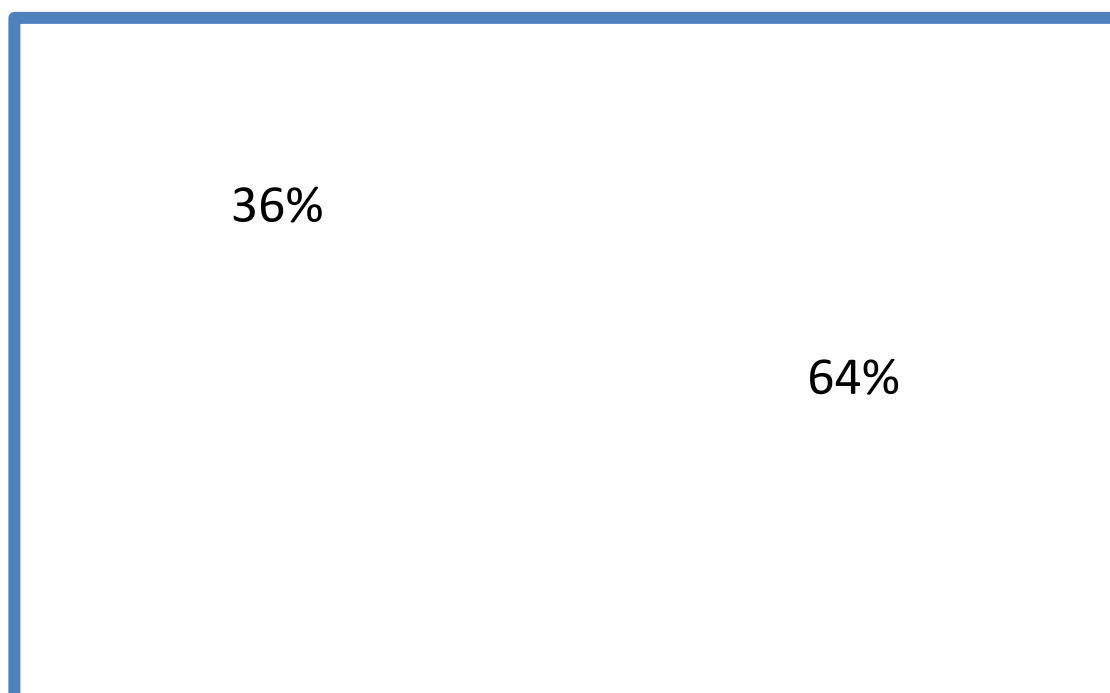
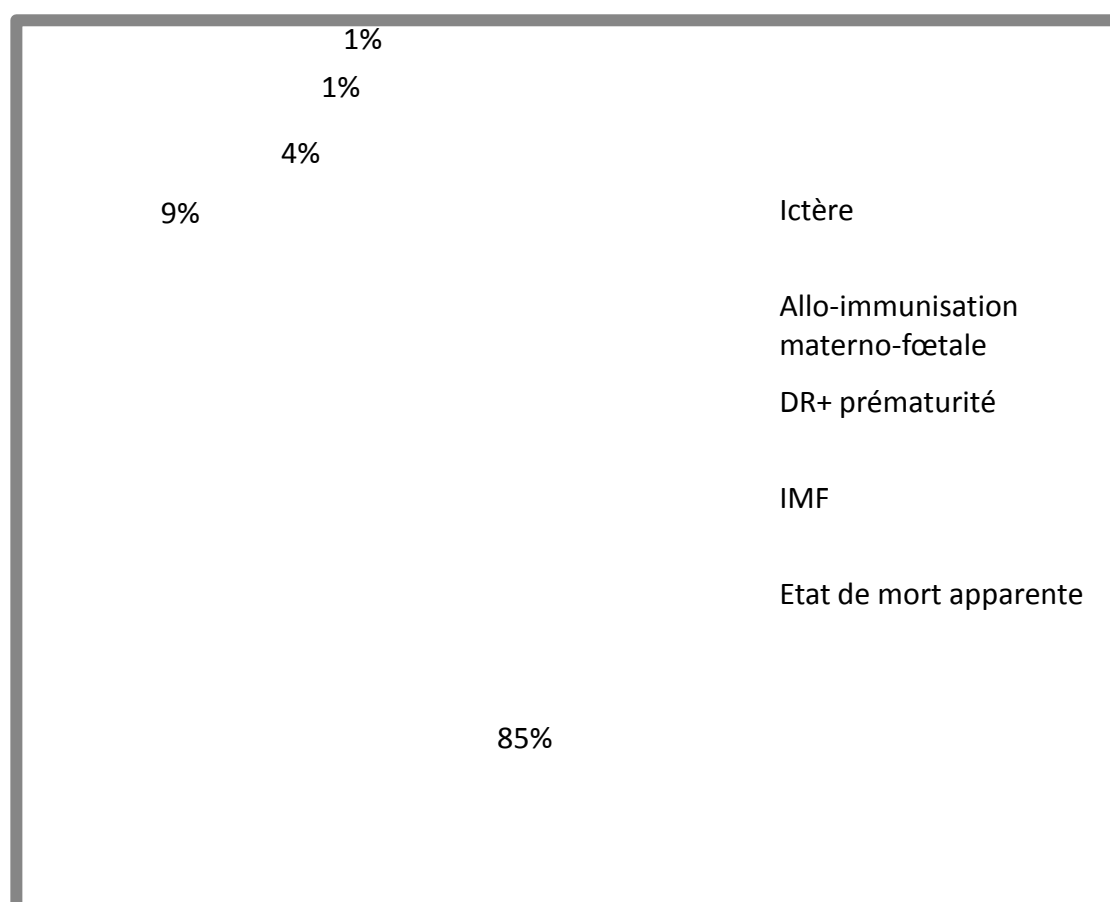


Figure N°3 : Répartition des cas en fonction du sexe

4. Motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation chez la majorité des nouveau-nés était l'ictère (n=108). 12 cas sont hospitalisés pour suspicion ou diagnostic prénatal d'allo-immunisation materno-fœtale, 4 cas pour une détresse respiratoire associée à une prématurité, un cas hospitalisé pour suspicion d'infection materno-fœtale et un cas pour un état de mort apparente.



IMF : infection materno-fœtale ; DR : détresse respiratoire ;

Figure N°4 : Répartition des cas en fonction du motif d'hospitalisation

5. Durée d'hospitalisation.

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série était de 3 jours avec des Extrêmes allant de un jour à 1 mois.

III. Antécédents.

1. Caractéristiques maternelles.

1.1 Consanguinité :

Parmi les parents des nouveau-nés couverts par l'étude, 17 cas présentent une consanguinité classée de premier degré soit 6.3% et 4 cas présentent une consanguinité classée du deuxième degré soit 3%.

1.2 Age maternel :

Dans notre étude la moyenne d'âge maternel est de 26 ± 5 ans avec une tranche d'âge qui varie entre 17 et 45 ans.

1.3 Gestité :

Un quart des mères sont primigestes, alors que la gestité variait de 1 à 7.

Tableau N°1 : La répartition des cas selon la gestité maternelle

	Nombre de femmes	%
Primigeste	34	27%
2ème geste	30	24%
> 2ème geste	63	49%

1.4 Avortement:

Notre étude a noté des ATCDs d'avortements dans 31 cas, soit environ 24,5% (22 cas un seul avortement, 7cas deux avortements, et 2 cas trois avortements).

Les causes de ces avortements et leur rang dans les grossesses n'ont pas été signalés sur les dossiers.

1.5 Antécédents de décès:

Cette donnée regroupe la mort fœtale in utero et la mortalité néonatale précoce et tardive.

Au total, on a constaté des ATCDs de décès dans la fratrie dans 19 cas soit environ 15%.

La cause de ces décès n'a pas été mentionnée sur les dossiers que dans 3 cas où l'ictère était rapporté comme cause.

1.6 Antécédents de transfusion sanguine :

Un seul cas d'antécédent transfusionnel chez une mère a été noté.

1.7 Antécédent d'ictère néonatal dans la fratrie :

Les antécédents d'ictère néonatal dans la fratrie ont été notés chez 8 nouveau-nés soit 7 %, avec 3 décès.



Figure N°5 : Répartition des cas en fonction de l'ictère dans la fratrie

2. Déroulement de la grossesse :

2.1 Suivi :

Notre étude a montré que 106 grossesses ont été suivies soit un taux de 83.5%.

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) a été mentionné sur le dossier dans 15cas au cours de la grossesse (RAI positives chez 9 mères, RAI négatives dans 6 cas).

21 grossesses n'ont pas été suivies soit 16.5%.

2.2 Anamnèse infectieuse:

Elle était négative dans 76,4%, positive dans 23, 6 % des cas.

2.3 Pathologies associées:

- 2 mères ont présenté une toxémie gravidique soit 1,6%.
- Une mère avait un diabète gestationnel.

3. Accouchement :

3.1 Lieu d'accouchement :

Tous les accouchements se sont déroulés dans des structures médicalisées soit 100%.

3.2 Voie d'accouchement :

86 femmes ont accouché par voie basse soit 68% dont 4 ont bénéficié de manœuvres instrumentales (ventouse) occasionnant une bosse sérosanguine chez un nouveau-né, alors qu'une césarienne a été réalisée chez 41 femmes soit 32% des cas.

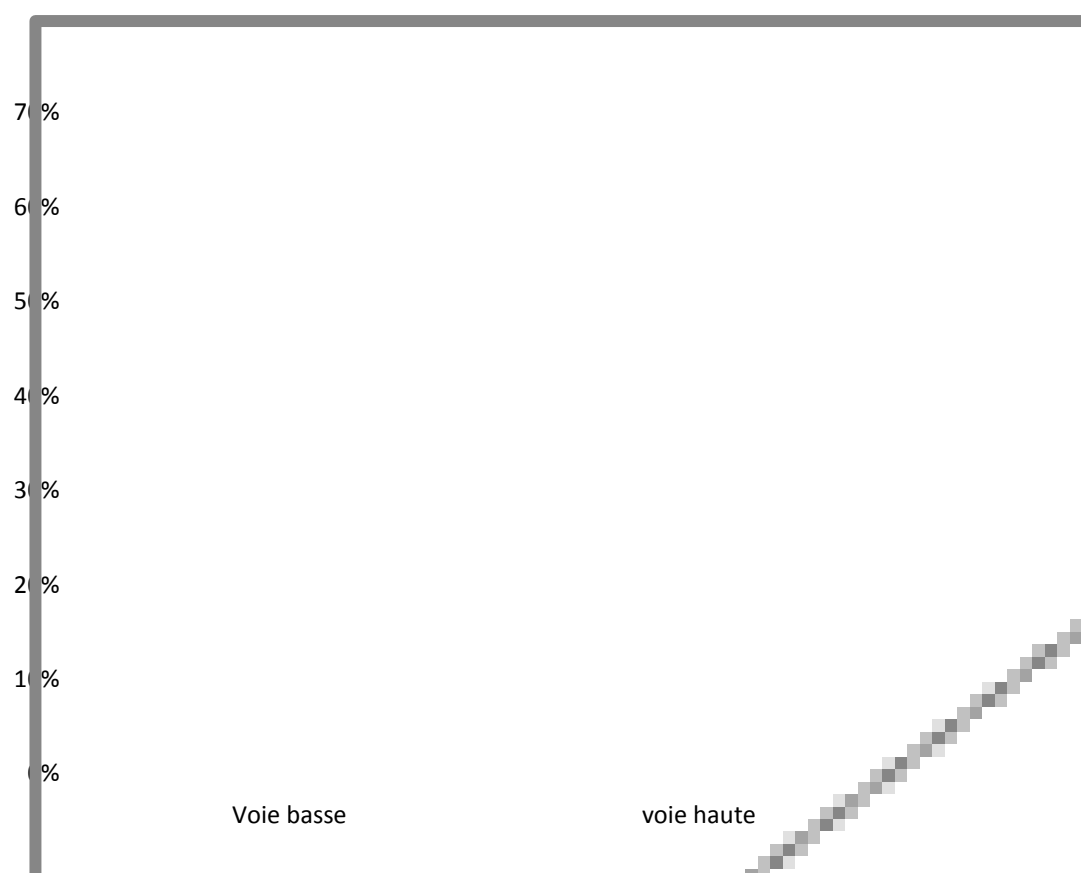


Figure N°6 : Répartition des nouveau-nés selon le mode d'accouchement.

3.3 Age gestationnel :

77 % des nouveau-nés sont nés à terme, 23% des cas sont des prématurés.

Tableau N°2 : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel

Age gestationnel	Nombre de cas	pourcentage
32SA	4	3,5%
33SA	5	3,9%
34SA	5	3,9%
35SA	5	3,9%
36SA	10	7,8%
37SA-41SA	98	77%

3.4 APMAR:

Un Apgar bas allant de 1 à 6, à 5 minutes après la naissance, puis à 10 à 10 minutes a été mentionné chez 6 nouveau-nés.

3.5 Poids à la naissance

Dans cette étude, 80% des nouveau-nés sont eutrophiques, 3 nouveau-nés sont macrosomes et 24 nouveau-nés sont hypotrophes, avec des extrêmes allant de 1200 à 5300g.

Tableau N° 3 : Répartition des cas en fonction du poids à la naissance.

Poids	Nombre	Pourcentage
<1500	1	0,8%
1500–2500g	23	18 ,4%
2500–4100	98	78 ,4 %
>4100	3	2,4%
TOTAL	125	100%

3.6 Allaitement:

Dans presque la moitié des cas, les nouveau-nés sont nourris exclusivement au sein, et dans 19% des cas l'allaitement était artificiel.

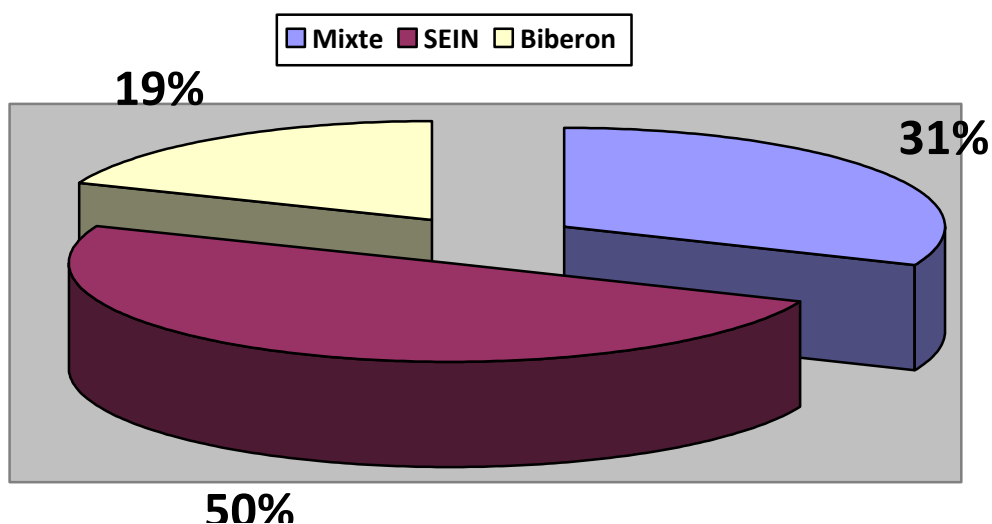


Figure N°7 : Répartition des cas en fonction du mode d'allaitement.

IV. Données cliniques.

1. Age d'apparition de l'ictère :

Le début de l'ictère était dans 40% des cas avant 24h de vie.

46,5% des nouveau-nés ont présenté un ictère entre 24h et 72h.

Alors que, seulement 13,5% des cas ont manifesté un ictère après J3 de vie.



Figure N°8 : Répartition des cas en fonction de l'âge d'apparition d'ictère.

2. Délai d'hospitalisation:

Le délai d'hospitalisation correspond au temps écoulé entre la date d'apparition de l'ictère et la date d'hospitalisation.

La durée moyenne d'évolution de l'ictère avant l'admission était de 2 ,7 jours avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.

Tableau N°4 : Répartition des cas selon les délais d'hospitalisation.

Age d'apparition de l'ictère			Age d'hospitalisation		
Age	Nombre	%	Age	Nombre	%
≤24H	50	40%	≤24H	24	19%
			24-72H	20	16%
			>72H	6	5%
24-72H	59	45%	24-72H	12	9,5%
			>72H	45	35,5%
>72H	18	15%	>72H	18	15%

Seulement 36 nouveau-nés ont été amenés à la consultation le même jour de l'apparition de l'ictère soit 28,5%;

Hors, la majorité des cas venaient consulter après un délai plus ou moins prolongé qui pouvait atteindre 19 jours. Ainsi les nouveau-nés ayant un délai d'hospitalisation de 2 jours ou plus constituaient environ 50% des cas.

Tableau N° 5 : Répartition des cas selon le retard d'hospitalisation.

Retard d'hospitalisation(j)	Nombre	%
0	36	28,5
1	24	21 ,5
≥2	67	50

3. Signes fonctionnels.

La symptomatologie initiale est assez pauvre. En dehors de l'ictère, une fièvre était présente chez 3 nouveau-nés.

Tableau N°6 : Répartition des cas en fonction des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de nouveau-nés
Ictère nu	100
Fièvre	3
Refus de téter	3
Crises convulsives	1
Urines foncés	2
Hématémèse	1

4. Diagnostic anténatal d'allo-immunisation materno-fœtale

Le diagnostic d'allo immunisation materno-fœtale était posé en anténatal chez 10 nouveau nés par la découverte d'anasarque fœtal ou d'anémie sévère à l'échographie anténatale.

5. Examen clinique.

L'examen clinique avait mis en évidence en plus de l'ictère modéré à intense, une présence importante des signes neurologiques (à type de somnolence, cri faible ou cri neurologique, hypotonie et hypertonie avec rejet de la tête en arrière et baisse des réflexes archaïques) chez 23 nouveau-nés soit 18% des cas, une hépatomégalie chez 13 nouveau nés soit 10%, une splénomégalie dans 7 cas soit 5%. Les selles étaient normocolorées.

Tableau N° 7 : Répartition des cas en fonction des signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas
Signes neurologiques :	23
hypotonie, baisse RA, cri faible	20
Hypertonie avec opisthotonos	3
Bosse sérosanguine	5
Pâleur cutanéomuqueuse	6
Détresse respiratoire	8
Faciès trisomique	2
LCH	2
Autres malformations	2

RA : réflexes archaïques ; LCH : luxation congénitale de hanche.

V. Données biologiques.

1. Dosage de la bilirubine sanguine.

Réalisé à l'admission chez tous les nouveau-nés inclus dans l'étude.

1.1. Bilirubine totale:

- Le taux moyen de la bilirubinémie totale était de 232 mg/l avec un minimum de 180mg/l et un maximum de 396mg/l.
- Les nouveau-nés hospitalisés pour allo-immunisation materno-fœtale rhésus dans les premières 24h de vie avaient des chiffres de bilirubine totale, qui allaient de 26mg/l à 110 mg/l.

Tableau N°8 : Répartition des cas en fonction des taux de la bilirubine totale

Bilirubine totale (mg/l)	Nombre de cas	pourcentage
<180	13	10%
180-199	27	21,3%
200-249	41	32,3 %
250-300	34	26,8 %
>300	12	9,6%

Le graphique suivant met en évidence la bilirubine totale moyenne en fonction du jour du début de l'ictère.

Ce graphique ne représente pas l'évolution de l'hyper-bilirubinémie pour le même nouveau-né durant l'hospitalisation mais résume l'ensemble des taux de BT à l'admission.

Le pic de l'hyper-bilirubinémie est observé à J4 de vie.

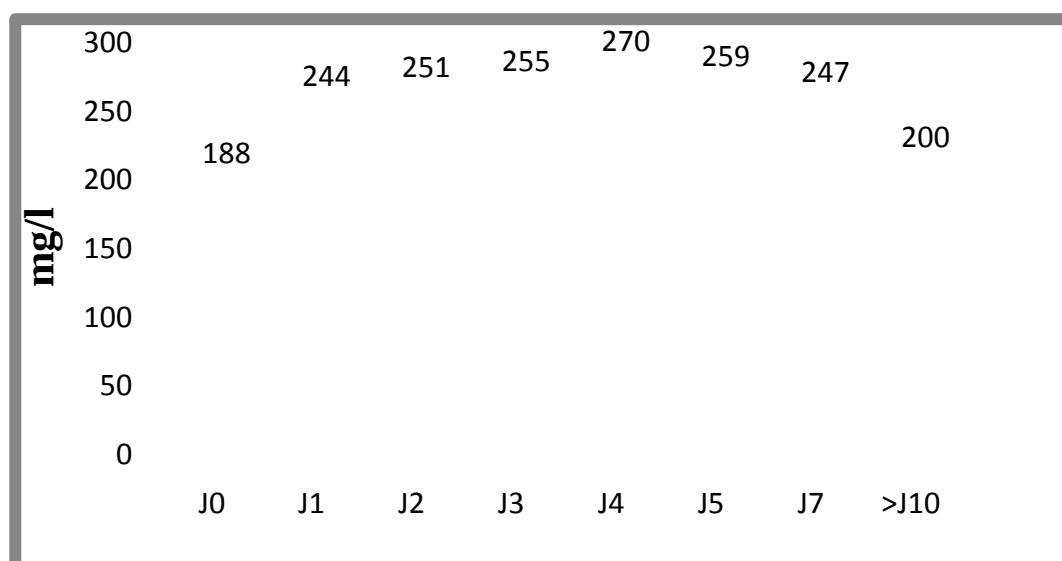


Figure N°9 : Répartition des taux moyens de BT à l'admission en fonction de l'âge chronologique du nouveau né.

Le graphique suivant met en évidence la bilirubine totale moyenne en fonction du poids de naissance du nouveau-né.

Les nouveau-nés hypotrophes avec un $PN \leq 1500g$ avaient une bilirubine totale moyenne à 267mg/l, tandis que la BT moyenne est plus basse soit 221mg/l pour les nouveau-nés avec un PN entre 1500g et 2500g.

Les nouveau-nés eutrophiques avaient une BT moyenne à 220mg/l.

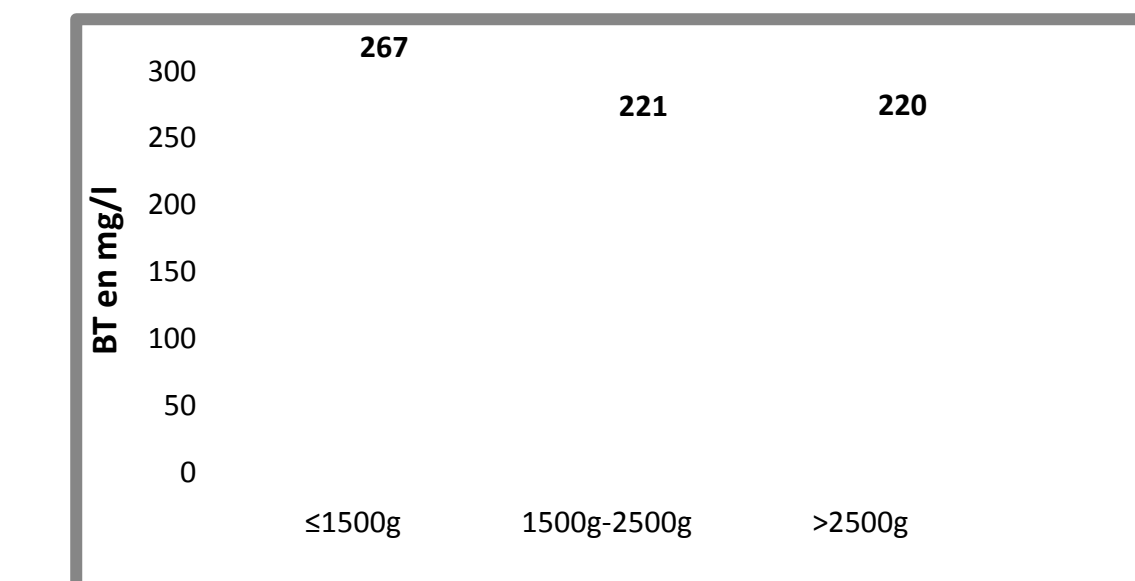


Figure N°10 : Taux moyen de BT en fonction du poids de naissance.

Le 3ème graphique représente la BT moyenne en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né.

Le taux de bilirubine total est beaucoup plus élevé chez les prématurés avec un pic à 338mg/l à 35SA.



Figure N°11 : Taux moyen de BT en fonction de l'âge gestationnel.

1.2. Bilirubine libre:

La bilirubine libre domine la bilirubine conjuguée dans tous les dosages qui ont été effectués, ses valeurs varient entre 111 et 360 mg/L.

Le taux moyen de la bilirubinémie libre est de 210 mg/L.

2. Groupage ABO/Rhésus.

Il a été recueilli chez 99 nouveau-nés et 105 mères inclus dans notre étude.

2.1 Système ABO:

Le groupe O est le plus fréquent chez les nouveau-nés suivi par le groupe A.

De même, pour les mères, le groupe O est le plus fréquent puis le groupe A.

Tableau N°9 : Répartition des cas en fonction du groupage ABO.

Groupe sanguin	Nouveau-nés n =100		Mères n=104	
	Nombre	%	Nombre	%
O	38	38,5	70	66,5
A	35	35,5	22	21
B	24	24	12	11,5
AB	2	2	1	1

2.2 Système Rhésus:

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

Tableau N°10 : Répartition des cas en fonction du groupage rhésus.

Groupe sanguin	Nouveau nés n=99		Mères n=105	
	Cas	%	Cas	%
Rhésus positif	87	88%	69	66%
Rhésus négatif	12	12%	36	34%

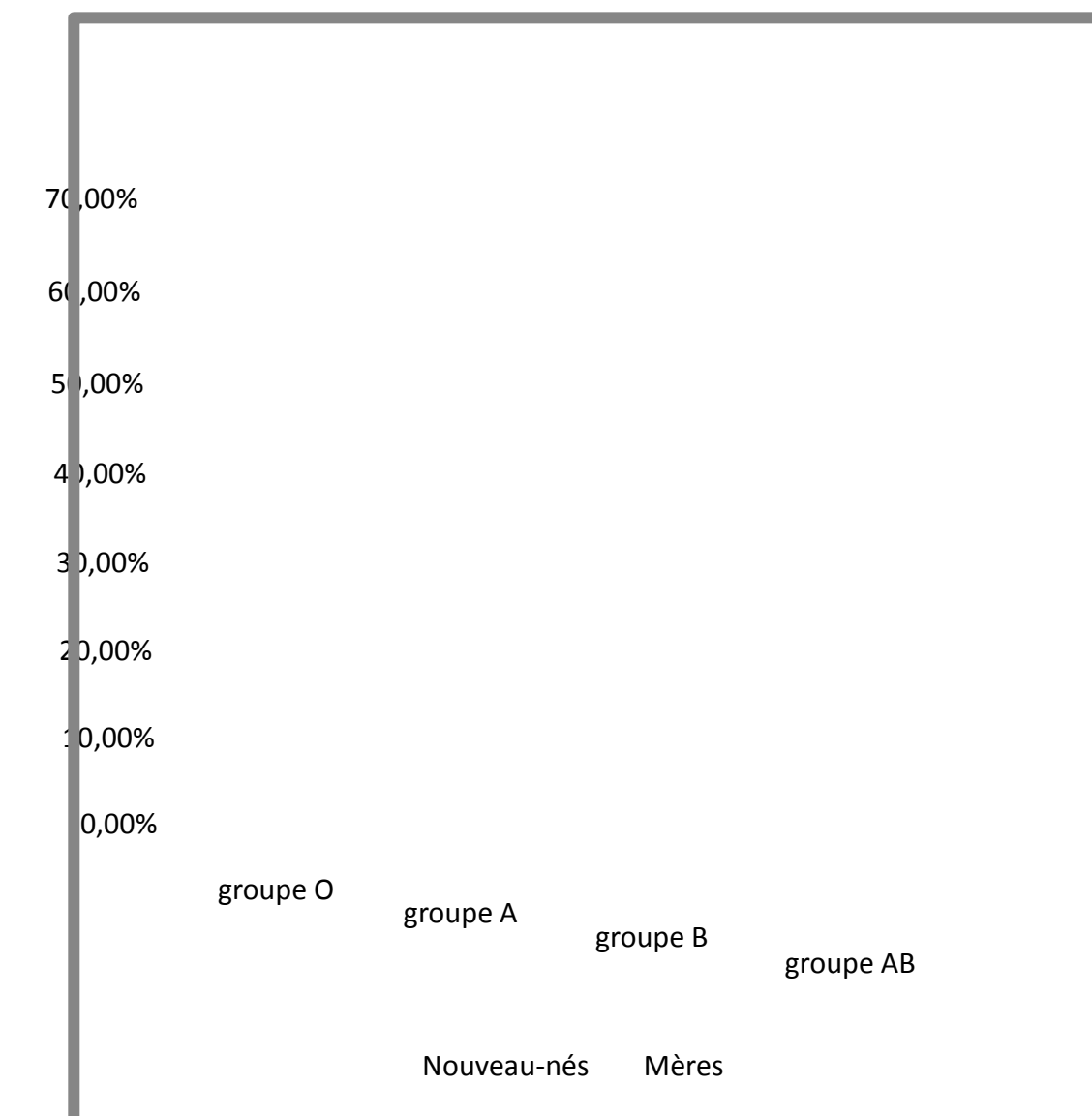


Figure N°13 : Répartition des cas en fonction du groupage ABO.

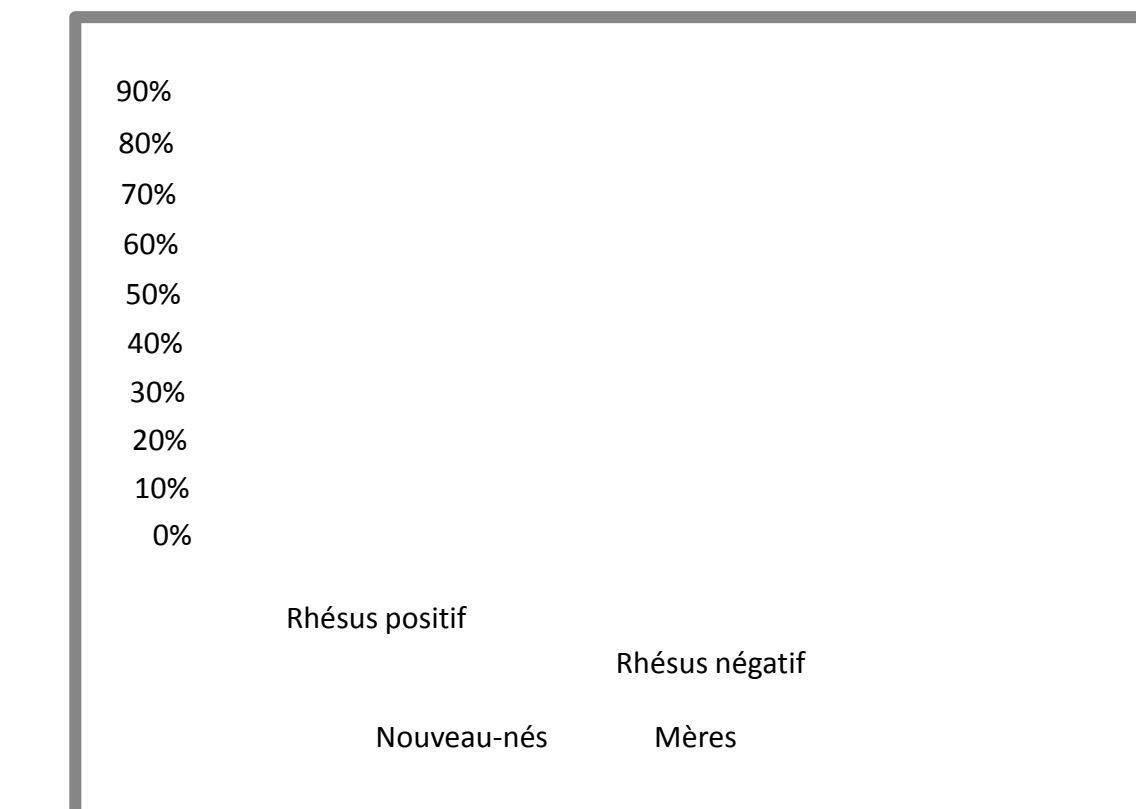


Figure N°14: Répartition des cas dans le système rhésus.

3. Test de Coombs.

Réalisé chez 75 nouveau-nés soit 59% des cas, le test de Coombs s'est révélé positif dans 15 cas, négatif dans 60 cas.

Le test de Coombs indirect est réalisé chez 16 mères et il s'est révélé négatif dans 7, positif dans 9 cas.

4. NFS.

La numération formule sanguine a été pratiquée chez 115 nouveau-nés.

La valeur de l'hémoglobine plasmatique à l'admission variait entre 4 et 21g/dl avec une moyenne de 14 g/dl et un écart type de 2.45.

78% des cas avaient un taux d'hémoglobine à l'admission ≥ 12 g/dl, tandis que 9 nouveau-nés soit 7.8 % avaient un taux variant entre 10 et 12 g/dl, et 17 cas soit 14,2 % avaient un taux < 10 g/dl.

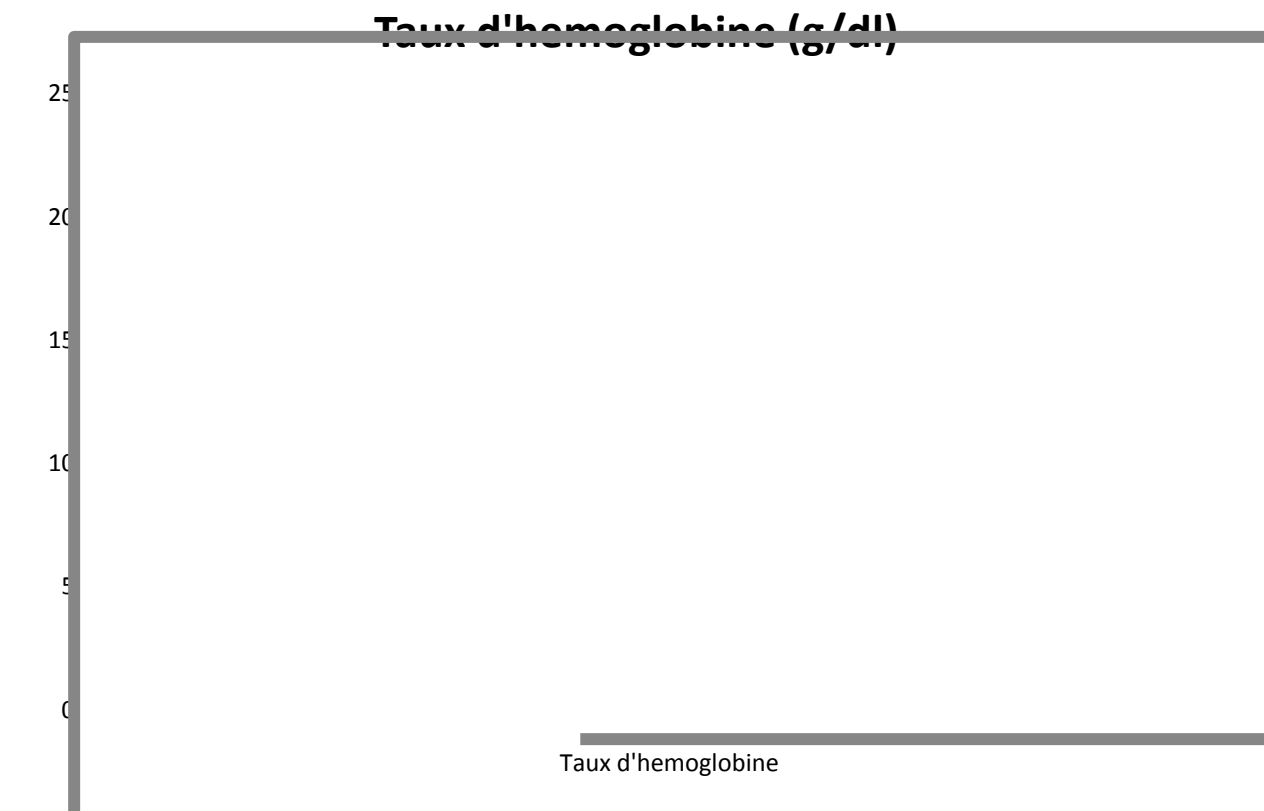


Figure N°15 : Présentation du taux d'hémoglobine à l'admission chez nouveau-nés.

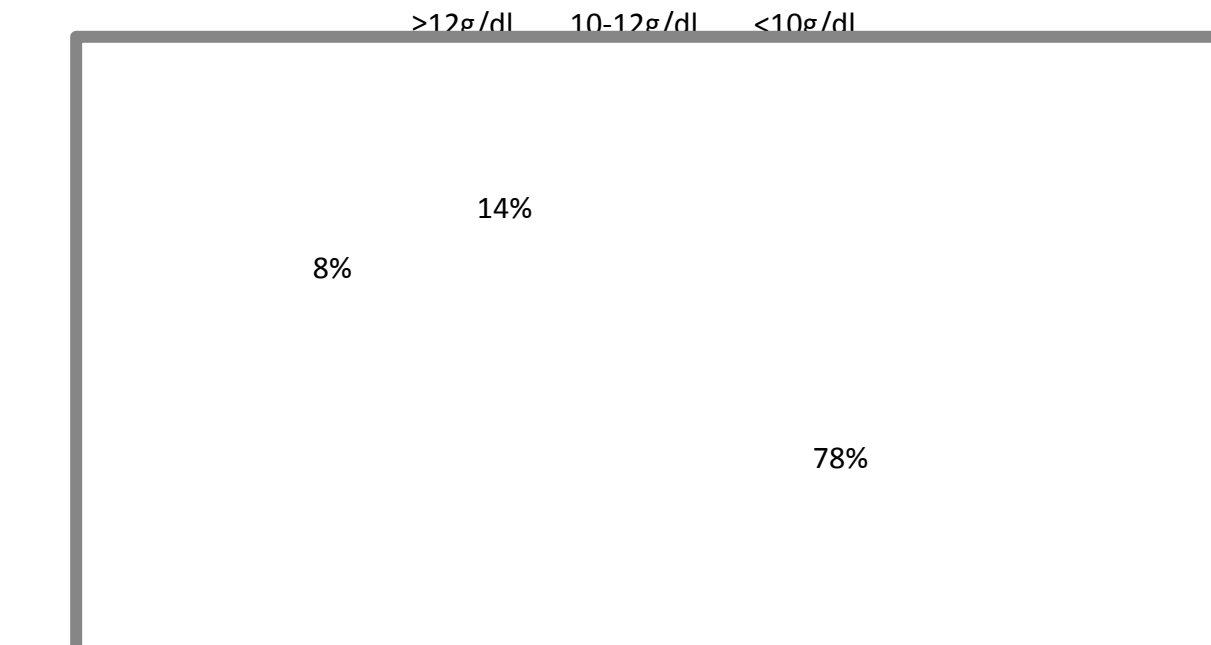


Figure N°16 : Répartition des cas en fonction du taux d'hémoglobine à l'admission.

- La numération formule sanguine a mis en évidence, en plus de l'anémie chez 26 nouveau-nés, une thrombopénie chez 19 nouveau nés soit 15% avec un taux de plaquettes qui varie de 5400 à 524000 éléments/ mm^3 .
- La thrombopénie profonde, avec un taux de plaquettes <50000 elmts/ mm^3 , est présente dans le cadre d'une incompatibilité ABO ou rhésus dans 2cas, d'ictère infectieux dans un cas et d'ictère d'origine indéterminée dans un cas.
- Une hyperleucocytose >25000 elts/ mm^3 a été retrouvée chez 3,5% des malades, une hyperleucocytose >15000 a été retrouvée chez 13% des nouveau-nés.

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

5.1 CRP:

Le dosage de la CRP a été pratiqué chez 99 nouveau-nés. Les résultats étaient négatives dans 45,5% des cas, et la valeur maximale était de 458 mg/l, ce taux maximal était chez un nouveau né avec pyélonéphrite aigue avec une dilatation pyélo-calicielle à l'échographie. Le taux moyen de CRP est de 22,5mg/l.

5.2 ECBU:

L'examen cytot bactériologique des urines a été pratiqué chez 73 nouveau-nés ,il était positif dans 23 cas soit 31%.

5.3 Hémoculture:

L'hémoculture a été réalisée chez tous les nouveau-nés, revenant positive dans 2 cas.

5.4 PL:

4 Ponctions lombaires ont été réalisées, elles se sont toutes révélées négatives.

5.5 Bilan thyroïdien:

Le dosage de la TSHus a été réalisé chez 50 nouveau-nés permettant de retenir une hypothyroïdie dans 4 cas soit 8%.

5.6 Dosage du G6PD:

Le dosage du G6PD a été réalisé chez deux nouveau-nés, il s'est avéré négatif dans les deux cas.

5.7 Bilan hépatique:

Les transaminases sont réalisées chez 6 malades, revenant normales chez un seul malade, et élevés chez 5 nouveau-nés, le taux de GOT varie de 96UI/l à 724UI/l (5fois la normale).

Le dosage de GGT est réalisé chez 5 nouveau-nés revenant anormalement élevé avec un taux allant de 111UI/l à 1650UI/l.

Le dosage de PAL est réalisée dans 8 cas revenant anormale avec un taux variant de 154 UI/l à 821 UI/l ;

Le dosage de LDH est réalisé dans un seul cas revenant anormal avec un taux à 1660 UI/l.

Un TP à 15% avec un INR à 5 sont retrouvés chez un nouveau-né.

5.8 Fonction rénale:

Les dosages sanguins de l'urée et de la créatinine qui ont été effectués, ont objectivé des perturbations de la fonction rénale chez 3 nouveau-nés.

VI. Etiologies

Les étiologies dans notre étude sont dominées par l'incompatibilité ABO avec 35 nouveau-nés soit 27,5%.

La 2ème cause est l'incompatibilité rhésus chez 31 nouveau-nés soit 24,5%.

Les ictères sont d'origine indéterminée dans 44 cas soit 35%.

Tableau N°11 : Répartition des cas en fonction des étiologies

Etiologies	cas	%
Incompatibilité ABO	31	24,6%
Incompatibilité rhésus	27	21,4%
Association de l'incompatibilité ABO et RH	4	3,2%
Ictère infectieux	7	5,6%
Association des 2 incompatibilités ABO et RH à d'autres étiologies : infection ou hypothyroïdie	4	3,2%
Autres étiologies : drépanocytose, maladie hémolytique	9	7%

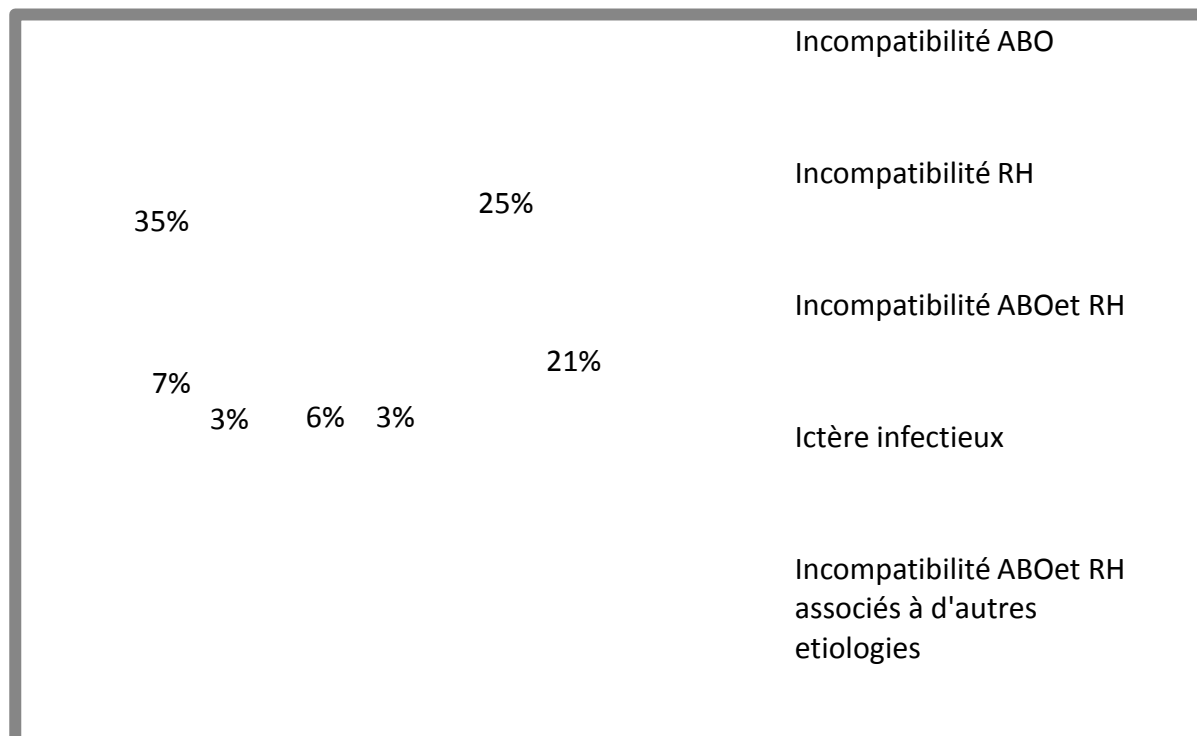


Figure N°17 : Présentation des étiologies de l'ictère dans notre étude.

Ce graphique met en évidence la BT moyenne en fonction des étiologies de l'ictère.

Les incompatibilités ABO+rhésus associées à l'hypothyroïdie viennent en tête avec BT moyenne à 278mg/l, l'ictère infectieux vient en 2ème lieu avec une BT à 275mg/l.

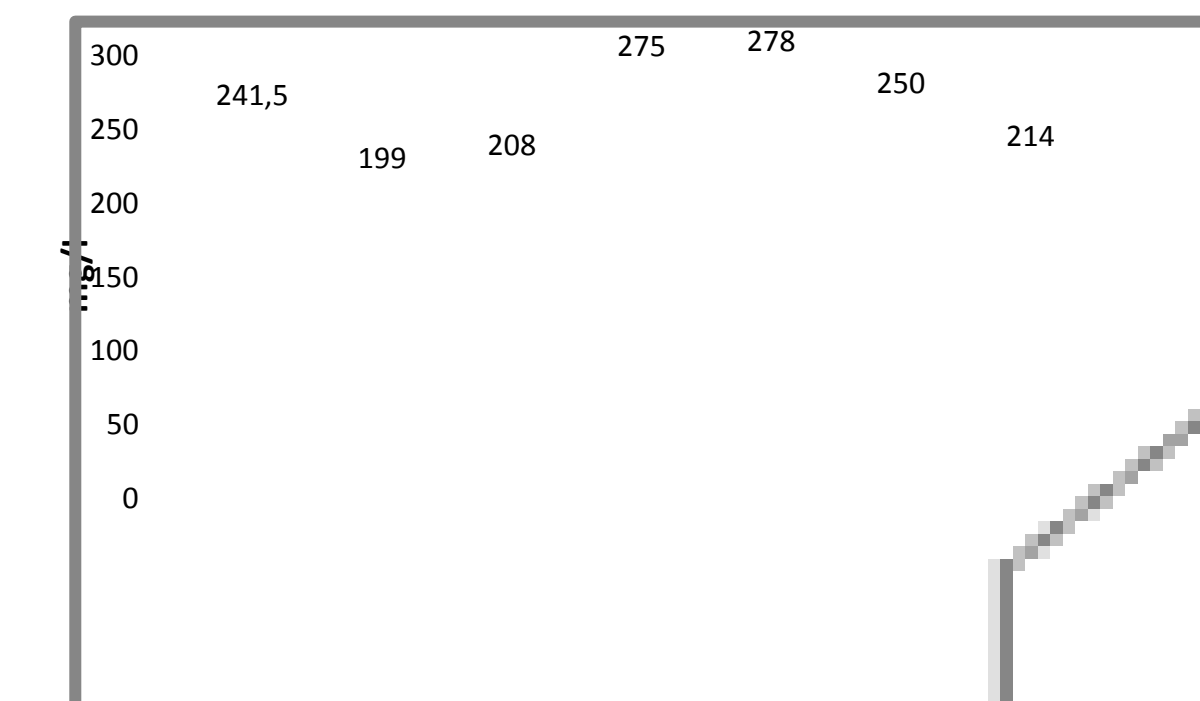


Figure N°18 : BT moyenne en fonction des étiologies.

ABO : incompatibilité ABO ; RH : incompatibilité rhésus ;

INF : ictère infectieux ; IND : ictère d'origine indéterminée ;

VII. Prise en charge thérapeutique

1. Photothérapie

La photothérapie intensive a constitué le traitement de première intention chez presque la totalité des malades inclus dans notre étude, réalisée en discontinu et partagée sur une à 3 séances, d'une durée chacune allant de 6 à 12h en fonction de la sévérité et de l'évolution de l'ictère.

La durée totale de photothérapie intensive était de 1576h soit en moyenne 12h/nouveau-né.

Plus de la moitié des nouveau-nés ont bénéficiés de plus de 12h de photothérapie intensive.

9 malades ont nécessité une photothérapie conventionnelle précédant une exsanguino-transfusion.

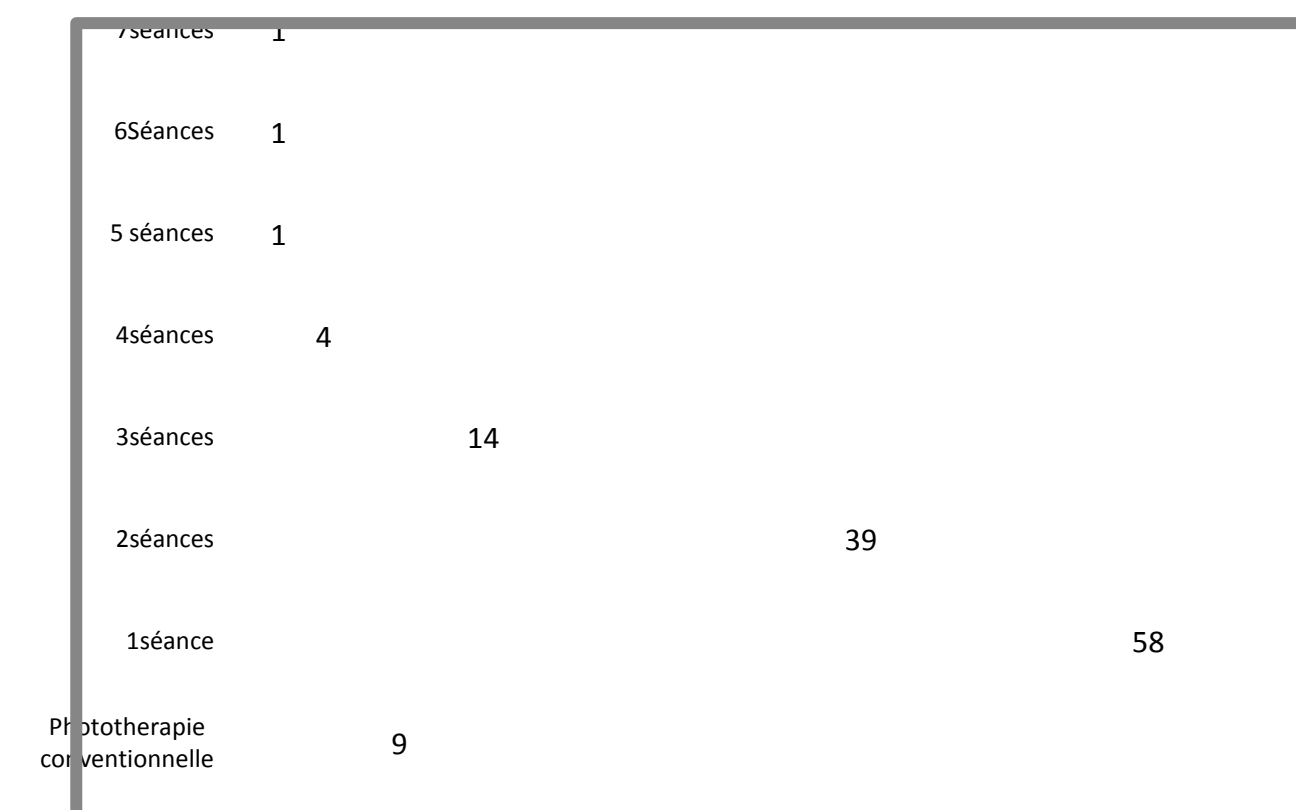


Figure N°19 : Nombre de séances de photothérapie intensive par malade.

Tableau N°12 : Répartition des cas en fonction de la durée de la photothérapie intensive

Durée de photothérapie	cas	%
≤12H	58	49%
12H-24H	53	45%
>24H	7	6%

2. Exsanguino-transfusion

L'EST a été indiquée chez 26 nouveau-nés soit 22 %, complétée par la PTI.

Le taux de BT pour ces nouveau-nés variait entre 217 et 360 mg/l.

Tableau N°13 : Caractéristiques des nouveau-nés pour lesquels une EST a été réalisée.

CAS	N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6	N°7	N°8
Age	≤24H	≤24H	≤24H	≤24H	3J	4J	≤24H	≤24H
Sexe	F	F	F	M	F	M	F	F
P.N (g)	3240	2160	3800	3200	3200	3300	3000	2400
AG	36 SA	32 SA	38 SA	40 SA	39 SA	40 SA	36 SA	40 SA
Age du début d'ictère (H)	<24H	<24H	<24H	<24H	<48H	≤24H	<24H	<48H
DH	0	0	3 J	2J	1J	3J	1J	0
Clinique	Hypotonie HMG	Hypotonie Baisse RA HMG PCM	Hypotonie Cri aigu HMG SMG	RAS	RAS	RAS	RAS	SMG PCM HMG
G.S	O+	NP	NP	NP	O+	O+	O+	O+
TDC direct	Négatif	Non fait	Non fait	Non fait	Positif	Négatif	Positif	Négatif
HB (g/dl)	10	8,2	8,2	8,2	11,5	19	15	8,6
BT (mg/l)	233	180	392	360	260	223	222	162
Evolution	F	DCD	DCD	F	F	F	F	F

Cas	N°9	N°10	N°11	N°12	N°13	N°14	N°15	N°16
Age	2J	2J	18J	4J	≤24H	≤24H	≤24H	≤24H
Sexe	F	F	M	M	F	M	M	M
P.N (g)	2400	4100	3500	3800	2500	2460	3070	2700
AG	35SA	38SA	39SA	40SA	38SA	36SA	36SA	38SA
Age de début d'ictère (H)	<24H	≤24H	>72H J13	≤24H	<24H	Pas ictère AMF	Pas ictère AMF	Pas ictère AMF
DH	2J	2J	5J	3J	0	0	0	0
Clinique	RAS	RAS	Hypotonie Cri aigu PCM SMG	Hypotonie Hypo- réactif	Hypotonie Hypo- réactif BSS	Hypotonie Cri aigu HMG	Hypotonie SMG	Hypotonie Hypo- réactif Cri aigu PCM SMG HMG
G.S	A+	B+	B+	A+	B+	NP	B+	NP
TDC direct	Négatif	Non fait	Positif	Négatif	Négatif	Non fait	Non fait	Non fait
HB (g/dl)			8	14	4	Pas bilan sur dossier	Pas bilan sur dossier	6
BT (mg/l)	278	254	217	280	123			59
Evolution	F	F	S	F	F	DCD	DCD	DCD

CAS	N°17	N°18	N°19	N°20	N°21	N°22	N°23
Age	≤24H	≤24H	5J	≤24H	2J	≤24H	2J
Sexe	F	F	M	F	F	M	M
P.N (g)	3000	3100	2400	2400	2400	2460	3200
AG	37SA	39SA	40SA	38SA	35SA	36SA	38SA
Age de début d`ictère (H)	Pas ictère AMF	≤24H	≤48H	Pas ictère AMF	≤48H	Pas ictère AMF	≤24H
DH	0	0	3	0	0	0	1
Clinique	Hypotonie Cri aigu PCM SMG HMG	RAS	RAS	RAS	Hypotonie Hypo- réactif	Hypotonie Hypo- réactif	SMG HMG Pied varus
G.S	O+	O+	B+	O+	A+	NP	O+
TDC direct	Positif	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Non fait	Négatif
HB (g/dl)	5	9	14	9	17	7	13
BT (mg/l)	252	249	263	277	263	70	312
Evolution	DCD	F	F	F	F	DCD	F

Cas	N°24	N°25	N°26
Age	≤24H	3J	≤24H
Sexe	F	M	F
P.N (g)	3200	3600	1900
AG	39SA	39SA	33SA
Age de début d`ictère (H)	≤24H	≤24H	Pas ictère AMF
DH	0	2J	0
clinique	Hypotonie Cri aigu PCM SMG HMG	RAS	PCM
G.S	O+	O+	O+
TDC direct	Négatif	Positif	Positif
HB (g/dl)	15	10	8,7
BT (mg/l)	275	332	110
Evolution	F	F	F

Age(j) :l'âge de réalisation de l'EST ; M :masculin ;F :féminin ;PA :poids à l'admission ;PN :poids de naissance ;GS : groupe sanguin du nouveau-né ;TDC :test de coombs ;Hb :hémoglobine ;BT :bilirubine totale ;DH :délai d'hospitalisation ;PCM :pâleur cutanéomuqueuse ;SMG : splénomégalie ; HMG : hépatomégalie ; AMF : allo-immunisation materno-fœtale ; RAS : rien à signaler ; NP : non précisé sur le dossier ; F : favorable ; S : séquelles ; DCD : décès.

3. Autres:

3.1 Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) :

Aucun nouveau-né n'avait reçu les Ig IV dans notre série.

3.2 Transfusion

La transfusion du PFC est réalisée chez 2 nouveau-nés, présentant un syndrome hémorragique.

La transfusion de culots globulaires en dehors de l'EST a été effectuée chez 10 nouveau-nés soit 7.8 % des cas.

3.3 Antibiothérapie

Administrée par voie parentérale chez 59 cas à base de Cefotaxime et d'aminosides.

VIII. Surveillance:

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

Le dosage de contrôle de la bilirubine totale et libre après la première séance de photothérapie, a été effectué chez 81 nouveau-nés et a montré une dégression de 40% en moyenne de la BT et de même pour la BNC, un 3ème dosage effectué chez 40 nouveau-nés et a montré une diminution de plus de la moitié.

Pour le reste des nouveau-nés, l'évaluation de la disparition de l'ictère a été jugée cliniquement.

IX. Evolution:

- L'évolution au cours de l'hospitalisation était favorable dans 87 % des cas.
- La régression de l'ictère après la 1ère séance de photothérapie intensive a été observée chez 60 cas soit 48% des nouveau-nés, la persistance chez 48 cas et l'ascension des taux de BT chez 3 cas.
- seize décès ont été enregistrés sur l'ensemble des cas.

**Tableau N°14 : Caractéristiques anamnestiques et cliniques des nouveau-nés
décédés.**

OBS N°	Début de la symptomatologie (h)	Délai de prise en charge (j)	Sexe	PN (g)	AG (SA)	Signes Physiques	Dc anténatal IFM-RH
1	≤24H	0	M	2460	36SA	PCM HMG hypotonie hypo-réactivité	OUI, anasarque fœtal à l'échographie anténatale
2	>48H	0	F	4050	38SA	ictère intense détresse respiratoire sepsis	NON
3	≤24H	1	M	3500	39SA	hypotonie hypo- réactivité cri aigu SMG HMG	NON
4	≤24H	0	F	3000	36SA	Hypertonie axiale, opisthotonos, SMG, PCM	OUI anasarque fœtal à l'échographie anténatale

5	≤24H	0	M	2700	40SA	hypotonie, hypo réactivité	OUI, anasarque fœtal à l'échographie anténatale
6	≤24H	0	F	1200	32SA	HMG, Hypotonie, cri aigu	NON
7	>48H	1	F	1900	38SA	hypotonie, hypo-réactivité	NON
8	≤24H	0	F	2800	33SA	ictère intense, PCM	OUI, anasarque fœtal à l'échographie anténatale
9	>48H	12	F	2800	40SA	hypotonie, hypo-réactivité	NON
10	≤24H	0	M	3070	36SA	hypotonie, hypo-réactivité	OUI, anasarque fœtal à l'échographie anténatale
11	≤24H	0	M	2460	36SA	hypotonie, hypo-réactivité	OUI, anasarque fœtal à l'échographie anténatale

12	>72H	5	M	2250	39SA	hypotonie, hypo-réactivité	NON
13	>72H	3	M	3600	39SA	ictère intense	NON
14	≤24H	3	F	3800	40SA	hypotonie, hypo- réactivité, cri faible	NON
15	≤24H	2	M	2560	38SA	ictère intense	NON
16	≤24H	0	F	2160	32SA	hypotonie, hypo- réactivité, cri faible, DR	NON

PN :poids de naissance ;AG : âge gestationnel ;Dc :diagnostic ;IFMRH :incompatibilité fœto-maternelle rhésus ;PCM :pâleur cutanéomuqueuse ;HMG :hépatomégalie ;SMG :splénomégalie ;F :féminin ;M :masculin.

Tableau N°15 : Caractéristiques biologiques des nouveau-nés décédés

OBS N°	BT avant PTI (mg/l)	BT après PTI (mg /l)	BNC avant PTI (mg/l)	BNC après PTI (mg/l)	Hb (g/dl)	Nombre de plq	Nombre de GB	CRP (mg/l)
1	70		64		7	246000	12300	
2	195		186		19	124000	7220	12
3	265	54	248	27	17	548000	40480	58
4	252	191	244	161	5	5400	12300	
5	59		26		5,9	111000	10200	
6	267	150	138	135	14	200000	12700	10
7	359		325		16	66000	3410	11
8								
9	246		230		2	590000	17930	15
10					10,3	102000	65100	13
11					7,3	246000	12300	
12	264	383	111	160	12	99000	25350	14
13	260	137	200	74	17	33000	10000	386
14	392	207	223	98	8,2	56000	62000	233
15	380	300	360	275	12	67000	18000	54
16	143	137	180	130	8,2	66000	8600	15

BT : bilirubine totale ; PTI : photothérapie intensive ;BNC :bilirubine non conjuguée ;Hb :hémoglobine ;plq :plaquette.

**Tableau N°16 : Caractéristiques étiologiques et thérapeutiques des nouveau-nés
décédés.**

OBS N°	Etiologies	nombre de séances Photothérapie	Exsanguino- transfusion	Antibiothérapie
1	Incompatibilité rhésus	OUI, 1 séance	OUI	OUI
2	Pas de diagnostic retenu	OUI, 1 séance	NON	NON
3	Leucémie aigue	OUI, 1 séance	NON	OUI
4	Incompatibilité rhésus	OUI, 1 séance	OUI	OUI
5	Incompatibilité rhésus		OUI	NON
6	Incompatibilité ABO	OUI, 1 séance	NON	OUI
7	Pas de diagnostic retenu		NON	NON
8	Incompatibilité rhésus		NON	NON
9	Pas de dc retenu		NON	NON
10	Incompatibilité rhésus	OUI, continue	OUI	OUI
11	Incompatibilité rhésus	Oui, continue	OUI	OUI
12	Incompatibilité ABO	OUI, 1 séance	NON	OUI
13	Ictère infectieux	OUI, 1 séance	NON	OUI
14	Ictère hémolytique	OUI, 03 séances	OUI	OUI
15	Pas de dc retenu	OUI ,01 séance	NON	OUI
16	Association incompatibilité rhésus et ABO	OUI ,01 séance	OUI	OUI

A.b . Recul:

- Lors de cette étape de l'étude, nous avons essayé de reconvoquer les nouveau-nés qui répondaient aux critères d'inclusion.
- On a pu contacter 66 familles, 46 nourrissons se sont présentés à l'hôpital du jour.
- Vingt familles ont été convoquées par téléphone, et ont rapporté l'absence de signes fonctionnels ou organiques ainsi qu'un bon développement psychomoteur et neurosensoriel de leurs enfants.
- On n'a pas pu savoir le devenir de 45 nouveau-nés qu'on n'a pas pu contacter.

I. Caractéristiques épidémiologiques:

1. Age à l'admission:

L'âge moyen des nourrissons lors de leur consultation à l'hôpital du jour est de 27 mois $\pm$ 7 mois, 45,5% des nourrissons avaient un âge >27 mois avec des extrêmes allant de 15 mois à 40 mois.

II. Caractéristiques cliniques :

1. Développement staturo-pondéral :

Tous les nourrissons revus à l'hôpital du jour avaient un bon développement staturo-pondéral.

Un seul nourrisson a un petit poids par rapport à son âge.

Tous les paramètres, le poids, la taille et le périmètre crânien sont normaux par rapport à l'âge du nourrisson ;

2. Développement psychomoteur :

- Dans notre étude ,57 nourrissons ont un bon développement psychomoteur;
- 9 cas ont un développement psychomoteur anormal allant d'un retard partiel du développement psychomoteur à un retard global et sévère du développement
- 3 nourrissons ont des troubles auditifs et hypoplasie dentaire.

Tableau N°17 : caractéristiques cliniques des 9 nourrissons ayant un retard du développement psychomoteur.

Age	Tenue de tête	Position assise	Marche	langage	Classification du DPM
36 mois	6mois	14mois	24mois Marche seul sans aide	24 mois Prononce quelques mots	Retard global du développement
30 mois	3 mois	9mois	16mois	26 mois Prononce quelques mots	Retard du développement du langage
40 mois	Pas de tenue de tête	Pas de position assise sans appui	Pas de position debout ni de marche	Absence d'acquisition de langage	Retard global du développement
15mois	3mois	Pas de position assise sans appui	Pas de marche	Prononce maman papa	Retard du développement moteur
30 mois	Tient légèrement la tête	Ne peut s'asseoir sans aide	Pas de marche	Absence d'acquisition de langage	Retard global du développement
20 mois	4mois	9mois	Pas de marche	Mots séparés	Retard global du développement
21 mois	4mois	9mois	Oui avec aide	Pas de langage	Retard global du développement
20mois	6mois	12mois	Oui avec aide	Mots séparés	Retard des acquisitions psychomotrices
24mois	6mois	11 mois	Oui mais seulement avec aide	Pas de langage	Retard des acquisitions psychomotrices

3. Examen neurologique:

- L'examen neurologique des nourrissons revus en consultation est normal chez 61 cas soit 93%.
- Cinq cas ont des anomalies neurologiques.

Tableau N°18 : Répartition des cas en fonction des données de l'examen neurologique.

Cas N°	Age	Données de l'examen neurologique
1	36 mois	Station debout et marche possibles avec aide, hypotonie axiale, hypertonie périphérique, syndrome cérébelleux, ROT vifs, babinski +.
2	40 mois	Station debout et marche impossibles, hypertonie axiale, quadriplégie flasque.
3	15mois	Station debout et marche impossibles, hypotonie axiale et périphérique, ROT présents et symétriques, Babinski+, mouvements anormaux.
4	36mois	Station debout et marche impossibles, hypotonie axiale, hypertonie périphérique, ROT vifs= quadriplégie spastique.
5	21mois	Station debout possible, marche possible avec aide, tonus axiale normale, force musculaire diminuée, ROT présents et symétriques.

4. Examen ophtalmologique :

- Dans notre étude on a préconisé de faire un examen ophtalmologique chez tous les nouveau-nés qui ont bénéficié de ≥ 3 séances de photothérapie intensive à la recherche de complications visuels de photothérapie.
- 21 cas ont bénéficié de ≥ 3 séances ;
- Au total, un examen ophtalmologique a été réalisé chez 14 nourrissons qu'on a pu contacter.
- L'examen ophtalmologique est réalisé sous sédation, vu l'âge des nourrissons, au service d'ophtalmologie de l'Hôpital Omar Drissi.
- Tous les nourrissons avaient un examen ophtalmologique normal.

III. Caractéristiques paracliniques:

1. IRM:

- Une imagerie par résonance magnétique cérébrale a été indiquée chez tous les nourrissons qui ont des anomalies neurologiques ou un retard du développement psychomoteur.
- On a eu le résultat de 6 IRMs seulement.

Tableau N°19 : Résultats anormales de l'IRM cérébrale.

Cas N°	Résultats d'IRM
1	Discret hyper signal flair pallidal bilatéral asymétrique Discret hyper signal flair de la substance blanche profonde en rapport très probablement avec la myélinisation.
2	Discret hyper signal T2 et Flair lenticulaire bilatéral en rapport avec l'ictère nucléaire.
4	Hyper signal pallidal bilatéral compliquant un ictère nucléaire

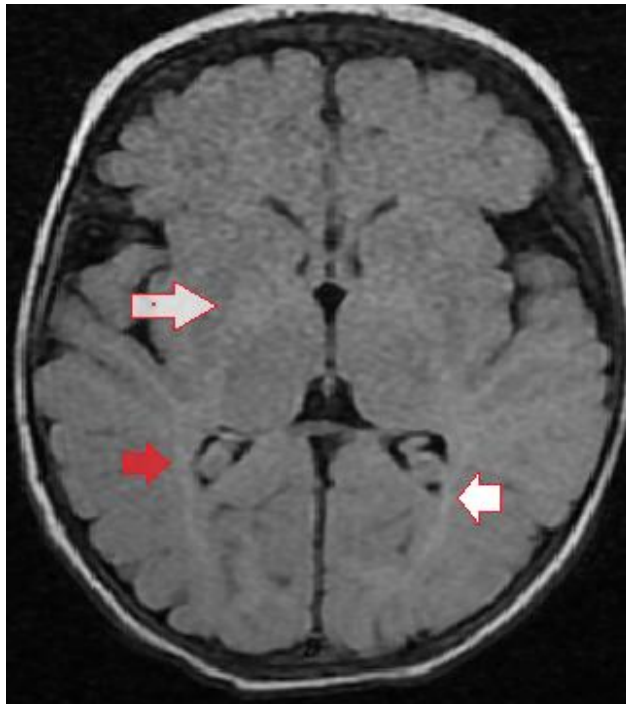


Figure N°20 : Discret hyper signal flair putidol bilatéral asymétrique, discret hyper signal flair de la substance blanche profonde en rapport très probablement avec la myélinisation.

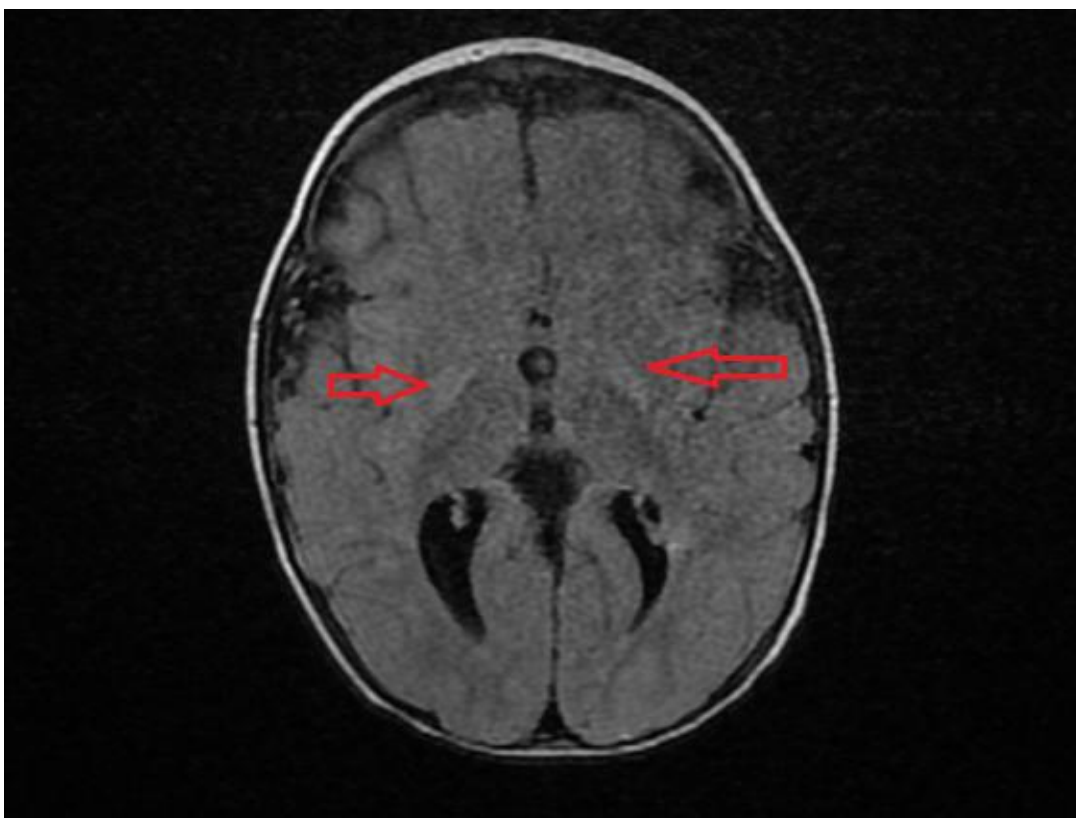


Figure N°21 : IRM cérébrale, flèche rouge : discret hyper signal T2 et Flair lenticulaire bilatéral en rapport avec l'ictère nucléaire

2. Potentiels évoqués auditifs : PEA

Dans notre série, on a préconisé de faire les PEA chez tous les cas qui avaient des signes neurologiques à l'admission ou ceux qui avaient des chiffres de BST>200mg/l mais c'était très difficile de contacter et de programmer des RDV pour tous ces cas ;

On a pu réaliser 14 PEA chez les nourrissons qui avaient une anomalie du développement psychomoteur ou neurologique.

Les potentiels évoqués auditifs sont normaux dans 6 cas.

Les potentiels évoqués auditifs anormaux sont comme suit :

Tableau N°20 : Présentation des résultats des potentiels évoqués auditifs.

Cas N°	Résultats des potentiels évoqués auditifs
1	Surdité profonde à droite, légère à gauche.
2	Surdité profonde bilatérale : absence de détection de l'onde V à droite et à gauche sur fréquences étudiées 2000-4000hz
3	Surdité modérée bilatérale avec un seuil à 60db à droite et 40db à gauche
4	Surdité légère bilatérale
5	Surdité modérée avec un seuil à 50db à droite et légère avec un seuil à 40 à gauche
6	Surdité profonde à droite et cophose à gauche
7	Surdité légère avec un seuil à 20db à droite et 40db à gauche
8	Surdité modérée unilatérale gauche

3. EEG:

L'EEG est pratiqué chez 3 cas, revenant normal dans 2 cas et pathologique dans un cas : un tracé lent discontinu.

B. ETUDE ANALYTIQUE.

Dans cette partie nous allons analyser les différents facteurs impliqués dans la survenue de complications neurologiques et sensoriels chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense.

I. ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Sexe:

L'association entre le sexe et les complications neurologiques et sensorielles n'était pas statistiquement significative (p : 0,98) (p : 0,47).

Tableau N°21 : Relation entre le sexe et le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense

	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Masculin	86%	14%	0 ,980
Féminin	88,5%	12,5%	

Tableau N°22 : Relation entre le sexe et les résultats des potentiels évoqués auditifs des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense

sexe	PEA normal	PEA anormal	p
Masculin	40%	60%	0,470
Féminin	50%	50%	

2. ATCD d'ictère dans la fratrie:

67% des nourrissons qui avaient des antécédents d'ictère dans la fratrie, ont développé la surdité avec un p statistiquement significatif (p : 0,038).

Tableau N°23 : Relation entre l'antécédent d'ictère dans la fratrie et le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense

	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
ATCD d'ictère dans la fratrie	(51) 89,5%	(6) 10,5%	0 ,181
Pas d'antécédent d'ictère dans la fratrie	(6) 67%	(3) 33%	
Total	(57) 86,5%	(9) 13,5%	(66)100%

Tableau N°24 : Relation entre l'antécédent d'ictère néonatal dans la fratrie du nouveau-né et les complications auditives

	PEA normal	PEA anormal	p
ATCD d'ictère dans la fratrie	33%	67%	0,038
Pas d'antécédent d'ictère dans la fratrie	45,5%	54,5%	
Total	(6) 43%	(8) 57%	14

3. Age gestationnel:

L'association entre la prématurité et le développement de séquelles neurologiques après un ictère néonatal intense était statistiquement significative (p : 0,018).

20% des nourrissons prématurés ont développé des séquelles neurologiques.

Tableau N°25 : Relation entre l'âge gestationnel et le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense

	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
prématurité	(12) 80%	(3) 20%	0,018
A terme	(45) 88%	(6) 12%	
Total	(57) 86,5%	(9) 13,5%	66

Tableau N°26 : Relation entre les complications auditives chez nouveau-né atteint d'ictère néonatal intense et la prématurité

	PEA normal	PEA anormal	P
prématurité	(2) 50%	(2) 50%	0,629
A terme	(4) 40%	(6) 60%	

4. Poids de naissance:

Le retard du développement psychomoteur et les complications neurologiques sévères étaient statistiquement liés à un poids de naissance $\leq 2500\text{g}$ ($p : 0,028$).

Tableau N°27 : Relation entre poids de naissance et le devenir des nouveau-nés avec d'ictère néonatal intense

	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
PN $\leq$ 2500g	(48) 86 %	(8) 14%	0,028
PN>2500	(10) 100%	(0) 0%	

Tableau N°28 : Relation entre le poids de naissance et les résultats des potentiels évoqués auditifs:

Poids de naissance(g)	PEA normal	PEA anormal	p
PN $\leq$ 2500g	(3) 75%	(1) 25%	0,292
PN>2500	(3) 33%	(7) 77%	

5. Diagnostic anténatal d'allo-immunisation materno fœtal:

Nous avons notés que 40% des nourrissons qui avaient des signes échographiques d'IFM-RH, ont développé des complications neurologiques avec un p statistiquement significatif (P : 0,041).

Tableau N°29 : Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et le diagnostic anténatal d'allo-immunisation materno fœtale :

Diagnostic anténatal d'incompatibilité materno-fœtale	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Non	(54) 88,5%	(7) 11,5%	0,041
Oui	(3) 60%	(2) 40%	

Tableau N° 30 : Relation entre les complications auditives et le diagnostic anténatal d'incompatibilité materno-fœtale

Diagnostic anténatal d'incompatibilité materno-fœtale	PEA normal	PEA anormal	p
Non	(4) 36%	(7) 64%	0,114
Oui	(2) 67%	(1) 33%	

II. Analyse clinique

1. Age du début de l'ictère:

Le développement de complications neurologiques chez un NN atteint d'ictère néonatal intense était statistiquement lié au début de l'ictère les premières 24h de vie (p : 0,016).

Tableau N°31 : Relation entre l'âge du début de l'ictère et le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense

Age du début l'ictère	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
≤24H	(23) 77%	(7) 23%	0,016
>24H	(34) 94%	(2) 6%	

Tableau N°32 : Relation entre l'âge du début de l'ictère chez le nouveau-né et l'apparition de complications auditives:

Age du début l'ictère	PEA normal	PEA anormal	p
≤24H	(2)50%	(2)50%	0,225
>24H	(4)40%	(6)60%	

2. Durée d'évolution avant l'hospitalisation :

Le devenir neurosensoriel des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense n'était pas statistiquement lié à la durée d'évolution avant l'hospitalisation (p : 0,654) (p : 0,636).

Tableau N°33 : Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et la durée d'évolution avant prise en charge

durée d'évolution avant la PEC (jrs)	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
0	80%	20%	0,654
1	94%	6%	
2	84%	16%	
3	66%	34%	
>3	64%	36%	

Tableau N°34 : Relation entre l'apparition de complications auditives et la durée d'évolution avant prise en charge chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense

Complications auditives	signification
Délai de PEC	0,636

3. Ictère nucléaire:

Le développement de complications neurologiques ainsi que l'apparition de surdité, après un ictère néonatal intense, étaient statistiquement liés à la présence de signes d'encéphalopathie bilirubinique aigue ($p < 0,001$) ($p : 0,011$).

Tableau N°35 : Relation entre le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense et la présence de signes neurologiques à l'admission:

Ictère nucléaire	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Non	(53) 93%	(4) 7%	<0,001
Oui	(4) 45%	(5) 55%	

Tableau N°36 : Relation entre les résultats des potentiels évoqués auditifs et la présence d'ictère nucléaire à l'admission:

Ictère nucléaire	PEA normal	PEA anormal	<u>P</u>
Non	57%	43%	0,011
Oui	28,5%	71,5%	

III. Analyse para-clinique:

1. BT et BNC à l'admission et après la séance de photothérapie :

On note dans notre série, une association statistiquement significative entre le taux de bilirubine libre après photothérapie et le développement de complications neurologiques et auditives chez nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense ($p : 0,022$) ($p : 0,006$).

La comparaison du taux de BT et du taux de BNC entre les 2 groupes ne trouvait pas de différence statistiquement significative.

Tableau N° 37 : Relation entre le devenir de des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et taux de BT et BNC avant et après photothérapie

Relation entre le taux de BT et BNC et le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense	signification
BT à l'admission	0,895
BT après 1ère séance de photothérapie	0,520
BNC à l'admission	0,168
BNC après la 1ère séance de photothérapie	0,022

**Tableau N°38 : Relation entre les résultats des PEA et les taux de BT et BNC avant
après la photothérapie**

Association entre les résultats des PEA et taux de BT et BNC	signification
BT à l'admission	0,874
BT après 1ère séance de photothérapie	0,100
BNC à l'admission	0,237
BNC après la 1ère séance de photothérapie	0,006

2. Taux d'hémoglobine à l'admission :

Le développement de complications neurologiques chez les nouveau-nés atteints d'hyper bilirubinémie néonatale intense était statistiquement lié à la présence d'anémie à l'admission ($p : 0,018$).

Tableau N°39 : Relation entre la présence d'anémie à l'admission et le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense

Anémie	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Oui	(9) 64,5%	(5) 35,5%	0,018
Non	(45) 92%	(4) 8%	

Tableau N° 40 : Relation entre la présence d'anémie à l'admission et l'apparition de complications auditives chez les nouveau-nés avec ictère néonatal intense

Anémie	PEA normal	PEA anormal	p
Oui	34%	67%	0,181
Non	45%	55%	

IV. Analyse étiologique :

1. Incompatibilité materno-fœtale rhésus:

L'association entre l'incompatibilité rhésus et l'apparition de surdité chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense était statistiquement significative ($p : 0,006$). 60% des nourrissons qui avaient un ictère secondaire à l'IFM-RH ont développé des troubles auditifs.

Tableau N°41 : Relation entre l'incompatibilité materno-fœtale rhésus et le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense :

Incompatibilité rhésus	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Non	(42) 89,5%	(5) 10,5%	0,276
Oui	(14) 78%	(4) 22%	

Tableau N°42 : Relation entre l'incompatibilité materno-fœtale rhésus et les résultats des potentiels évoqués auditifs des nouveau-nés avec ictère néonatal intense :

Incompatibilité rhésus	PEA normal	PEA anormal	p
Non	46%	54%	0,006
Oui	40%	60%	

2. Incompatibilité materno-fœtale ABO:

La survenue de complications dans le développement psychomoteur et neurosensoriel du nouveau-né avec ictère néonatal intense, était statistiquement liée à l'incompatibilité materno-fœtale ABO (p : 0,002) (p : 0,014).

Tableau N°43 : Relation entre le devenir des nouveau-nés avec ictère néonatal intense et l'incompatibilité ABO

Incompatibilité ABO	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Non	(38) 92,5%	(3) 7,5%	0,002
Oui	(18) 75%	(6) 25%	

Tableau N°44 : Relation entre l'incompatibilité materno-fœtale ABO et les résultats des potentiels évoqués auditifs

Incompatibilité ABO	PEA normal	PEA anormal	p
Non	25%	75%	0,014
Oui	50%	50%	

3.Association entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et les différentes étiologies :

Le développement de complications neurologiques et l'apparition de surdité chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense, étaient statistiquement liés à l'étiologie de l'ictère (p : 0,002) (p : 0,013).

Tableau N 45 : Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et les différentes étiologies

Etiologies	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Incompatibilité ABO	78%	22%	0,009
Incompatibilité rhésus	84,5%	15,5%	
Association incompatibilité ABO et RH	100%	0%	
Ictère d'origine infectieux	50%	50%	
Association incompatibilité ABO et RH à une infection ou hypothyroïdie	33%	67%	
Ictère d'origine indéterminée	100%	0%	

Tableau N°46: Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et les différentes étiologies

	PEA normal	PEA anormal	p
Incompatibilité ABO	43%	57%	0,013
Incompatibilité RH	33%	67%	
Association d'incompatibilité ABO et RH	100%	0%	
Ictère d'origine infectieux	0%	100%	
Association incompatibilité ABO et RH à une infection ou hypothyroïdie	0%	100%	
Ictère d'origine indéterminée	100%	0%	

V. Analyse thérapeutique :

1. Exsanguino-transfusion :

L'association entre le développement de complications neurologiques et auditives, après un ictère néonatal intense, et l'exsanguino-transfusion n'était pas statistiquement significative (p : 0,560) (p: 0,054).

Tableau N°47 : Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et l'exsanguino-transfusion

Exsanguino-transfusion	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	p
Non	88%	12%	0,560
Oui	77%	23%	

Tableau N°48 : Relation entre les résultats des PEA des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et l'exsanguino-transfusion

Exsanguino-transfusion	PEA normal	PEA anormal	P
Non	40%	60%	0,054
Oui	50%	50%	

2. Photothérapie intensive:

L'association entre l'apparition de complications neurologiques et auditives chez les nouveau-nés après un ictère néonatal intense et le nombre des séances de photothérapie reçu n'était pas statistiquement significative (p : 0,990) (p : 0,818).

Tableau N°49 : Relation entre le devenir des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et le nombre de séances de photothérapie

Séances de photothérapie	Bon DPM Examen neurologique normal	Retard du DPM ou des complications neurologiques	P
1	86%	14%	0,990
2	80%	20%	
>3	94%	6%	

Tableau N°50 : Relation entre les résultats des PEA des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et le nombre de séances de photothérapie

Séances de photothérapie	PEA normal	PEA anormal	p
1	33%	67%	0,818
2	50%	50%	
3	0%	100%	

VI. Association de complications neurologiques et auditives chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense :

Dans notre étude, on note une association statistiquement significative entre la survenue de complications neurologiques et sensorielles surtout auditives chez les nouveau-nés après un ictère néonatal intense ($p < 0,001$).

Tableau N°51: Relation entre le devenir clinique des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et les résultats des PEA

	PEA normal	PEA anormal	p
Bon DPM Examen neurologique normal	100%	0%	<0,001
Retard du DPM ou des complications neurologiques	11%	89%	

VII. Résumé des différentes associations retrouvées entre le devenir des NN avec ictère néonatal intense et certains facteurs anamnestiques, cliniques, biologiques, étiologiques ou thérapeutiques:

Tableau N°52:L'association entre l'apparition de complications neurologiques chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense et certains facteurs

	p
La prématurité	0,018
L'hypotrophie PN<2500g	0,028
L'âge du début de l'ictère $\leq 24H$	0,016
Les signes neurologiques à l'admission	0,000
l'anémie à l'admission	0,018
L'incompatibilité materno-fœtale ABO	0,002

Tableau N°53 : L'association entre l'apparition de surdité après un ictère néonatal intense et certains facteurs

	p
L'antécédent d'ictère dans la fratrie	0,038
Les signes neurologiques à l'admission	0,011
L'incompatibilité materno-fœtale RH	0,006
L'incompatibilité materno-fœtale ABO	0,014

DISCUSSION

I. Définitions et cadre nosologique :

L'ictère est caractérisé par une coloration jaune à bronze, généralisée, des téguments, due à une augmentation de la bilirubinémie. La bilirubinémie normale est inférieure à 20 $\mu\text{mol/l}$. L'ictère apparaît lorsque la bilirubinémie dépasse 40 $\mu\text{mol/l}$.

Il est bien difficile, à travers la littérature, de définir avec précision les critères de gravité d'un ictère. Celles-ci varient selon l'âge gestationnel du nouveau-né, selon son âge postnatal, voire selon la pathologie en cause et les traitements associés. Le taux de 340 $\mu\text{mol/l}$ (200 mg/l) est le plus souvent cité [2, 3, 4,10].

La cause est à prendre en compte : un ictère hémolytique, notamment, est considéré de moins bon pronostic. Un contexte physiopathologique susceptible d'altérer la barrière hémato-encéphalique (BHE), comme l'hypoxie, l'hypoglycémie, l'infection néonatale, la prématurité, est habituellement considéré comme un facteur de gravité [1].

Les études qui ont analysé les attitudes des pédiatres néonatalogistes face à un ictère néonatal ont montré une grande hétérogénéité des critères d'inclusion.

Des séries récentes étudiant les ictères néonataux intenses se sont basées sur des facteurs biologiques : ils ont pris comme critère d'inclusion le taux sanguin de BT: Hacer et Al en 2010 [2] et Micheal et Al en 2006 [3] ont étudié des nouveau-nés ayant respectivement des taux de BT $\geq 170\text{mg/l}$ et $\geq 250\text{mg/l}$, de même dans notre étude, nous avons inclus les nouveau-nés ayant un taux de BT $\geq 180\text{mg/l}$ ou ayant bénéficiés d'exsanguino-transfusion. Jon et Al ont inclus les nouveau-nés ayant des taux de BT dépassants le 95ème percentile (se situent dans la zone à haut risque) [4].

D'autres séries ont considéré comme grave, les ictères néonataux traités par photothérapie intensive [34] ou exsanguino-transfusion [5; 6].

II. Epidémiologie.

1. Fréquence de l'ictère intense.

L'incidence de l'ictère intense du nouveau-né est mal connue en raison de l'absence de définition établie, de la variabilité géographique des étiologies, de la réussite du suivi des grossesses et de l'éradication de l'incompatibilité rhésus et du dépistage précoce de l'ictère dans les maternités.

La plupart des études d'incidence reposent sur des registres de cas rapportés avec des définitions parfois différentes. En Grande-Bretagne une incidence de 7,1/100 000 naissances vivantes d'HB libre $\geq 510 \mu\text{mol/l}$ est rapportée [7]. Au Danemark un taux de 45/100 000 naissances vivantes est retrouvé pour les NN présentant un taux de bilirubine totale $\geq 450 \mu\text{mol/l}$ [8]. Dans ces deux études, le taux d'ictère nucléaire est proche de 1/100 000 naissances vivantes [7,8]. Au Canada, on retrouve une incidence d'encéphalopathie aiguë de 1/49 000 naissances vivantes et d'ictère nucléaire de 1/43 000 naissances vivantes. Aux États-Unis, 98/119 NN (82 %) présentant un ictère nucléaire avaient une bilirubinémie totale $\geq 513 \mu\text{mol/l}$ [9].

Les données françaises du Centre national de référence en hémobiochimie périnatale (CNRHP) regroupant 283 cas d'ictère néonatal intense (allo immunisations Rh et Kell exclues) permettent d'estimer l'incidence des bilirubinémies $\geq 340 \mu\text{mol/l}$ (200mg/l) et $\geq 425 \mu\text{mol/l}$ (248mg/l) à respectivement 37/100 000 naissances vivantes et 8/100 000 naissances vivantes.

Au Maroc, par manque de registre national, l'incidence d'ictère néonatal en général et celle de l'ictère intense reste inconnue.

L'ictère intense touchait 6,5 % de la totalité des nouveau-nés admis au service de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=1982).

2. Fréquence de l'ictère intense par rapport aux autres ictères.

Sur 349 nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie pour ictère néonatal, durant la période couverte par l'étude, 127 ont présenté un ictère intense soit 36 %, toutes causes confondues.

3. Sexe ratio:

Le sexe ratio est en faveur du sexe masculin soit 1.8 dans notre série, 1.9 dans la série canadienne, 2.17 dans la série égyptienne et 1.27 dans la série iranienne.

Tableau N°54 : comparaison du sexe ratio.

	Notre série N=127	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère Canada [3] N=252	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère Égypte [12] N=130	Série Ictère néonatale intense Northwest Iran [5] N=150
Masculin	81(64%)	162(62,8%)	89(68%)	84(56%)
Féminin	64(36%)	90(38,2%)	41(32%)	66(44%)

III. Physiopathologie

La connaissance du métabolisme de la bilirubine est importante pour rechercher l'étiologie d'une HB. Cependant, il est possible qu'aucune étiologie ne soit retrouvée.

1. Formation de la bilirubine [13,14].

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hème, celui-ci étant le seul substrat possible. L'hème présent au sein de l'hémoglobine et d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes, les catalases, les peroxydases.

La destruction de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes sénescents circulants est responsable d'environ 75% de la production journalière de bilirubine du nouveau-né.

Les autres sources de production sont d'une part le catabolisme de l'hème libre et de l'hème contenu dans les autres hémoprotéines et d'autre part la lyse d'érythroblastes ou d'érythrocytes non sénescents.

Lors de l'hémolyse, l'hémoglobine libère une globine, un atome de fer, et le noyau tétra pyrrolique ou hème. L'hème-oxygénase intervient à ce stade comme enzyme clé de la production de bilirubine. En présence de NADPH cytochrome C réductase, elle transforme l'hème en biliverdine, libérant de plus une molécule de monoxyde de carbone(CO).

La dégradation de l'hème a lieu au niveau du réticulum endoplasmique des tissus réticulo-endothéliaux (rate, foie et moelle osseuse) mais aussi dans d'autres tissus. Son oxydation est catalysée par l'hème-oxygénase et produit de la biliverdine qui est elle même réduite par la biliverdine-réductase pour synthétiser la bilirubine.

2. Transport de la bilirubine [13,14].

La molécule de bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau donc dans le plasma, où elle ne peut être mise en circulation que liée à l'albumine dans une proportion équimoléculaire : on parle alors de la bilirubine liée par opposition à la forme libre. Cette liaison obéit à des lois physiques qui définissent une affinité de la bilirubine pour un site de liaison sur la molécule d'albumine qui ne lui est pas spécifique, mais où d'autres molécules comme les sulfamides, les salicylés, les acides gras non estérifiés et l'hème peuvent également se fixer. Ici interviennent des constantes d'affinité spécifiques de chaque substance.

3. Métabolisme et excrétion [13,14].

Transportée au niveau des sinusoides hépatiques, la bilirubine pénètre dans les hépatocytes où elle se fixe à des ligandines ou protéines Y et Z (elles-mêmes déficientes chez le nouveau-né) avant d'être conjuguée dans les microsomes à l'acide glucuronique.

Cette conjugaison, grâce à la glucuronyl-transférase, est une étape capitale du métabolisme de la bilirubine qui devient de ce fait hydrosoluble, donc excrétable.

La bilirubine conjuguée est excrétée dans la bile et dégradée dans l'intestin en stercobiline et urobiline grâce à la présence de bactéries anaérobies, flore dont le développement est progressif après la naissance. Mais la bilirubine peut également être déconjuguée sous l'effet d'une β -glucuronidase et réabsorbée par la muqueuse intestinale, constituant ainsi un cycle enterohépatique.

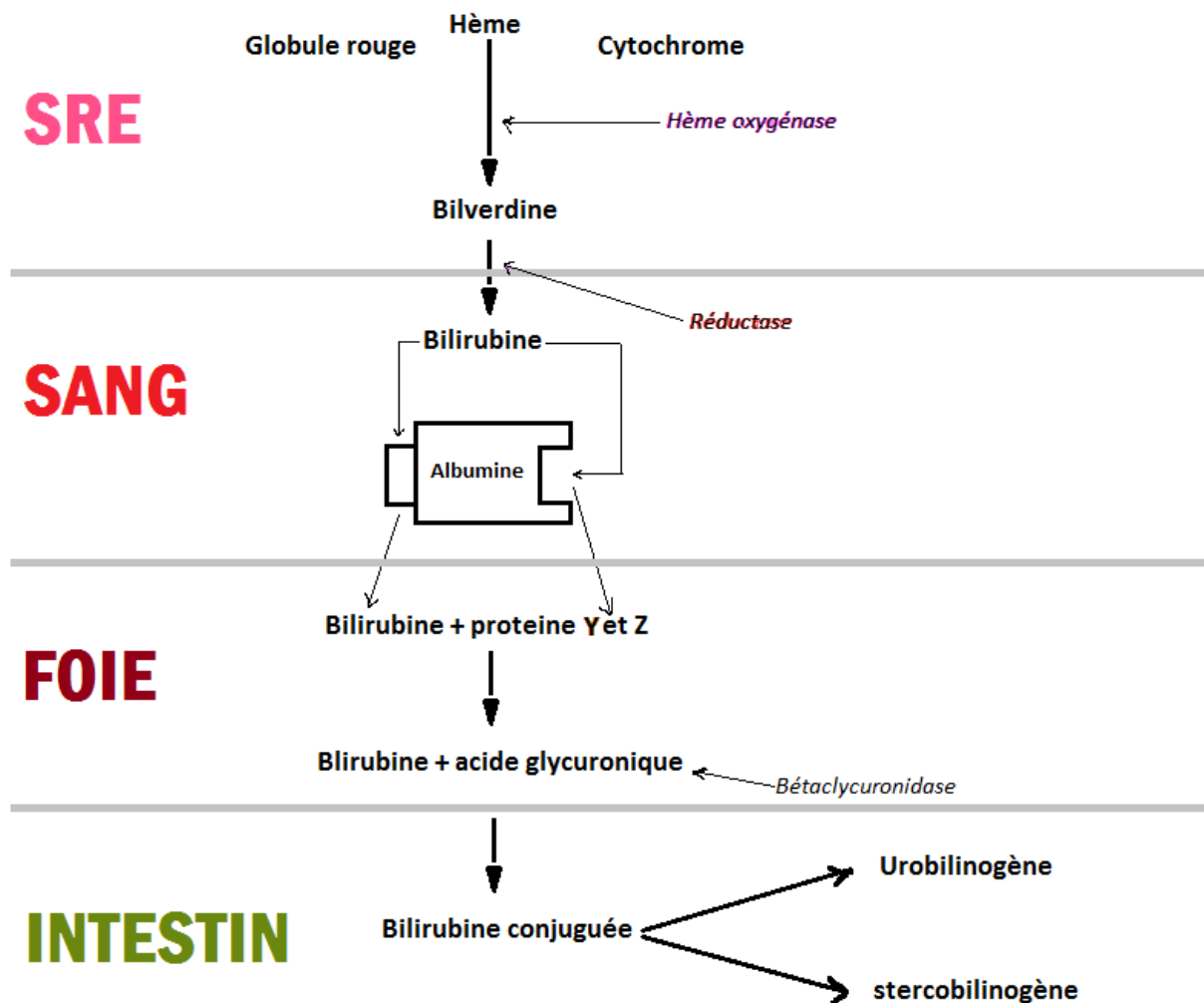


Figure N°22 : Métabolisme de la bilirubine.

SRE : système réticulo-endothélial.

4. Circonstances physiologiques

L'ictère est fréquent chez le NN en raison des circonstances physiologiques particulières propres à son métabolisme.

Il existe une production accrue de bilirubine par rapport à l'adulte, due à un taux élevé d'hémoglobine à la naissance et à une durée de vie des globules rouges plus courte, estimée à 80 jours au lieu de 120j chez l'adulte [15].

Une immaturité hépatique favorise l'hyper bilirubinémie par une diminution de la captation hépatocytaire de la bilirubine et par un déficit des systèmes de conjugaison notamment de la UDP-glycuronyltransférase.

L'absence de flore bactérienne (ou sa nature immature les premiers jours et semaines de vie) ne permet pas la transformation de la bilirubine conjuguée en urobilinogène, celle-ci est alors réabsorbée et déconjuguée.

De plus, une alimentation retardée responsable d'une stase digestive peut majorer ce phénomène avec une augmentation du cycle enterohépatique de la bilirubine.

Une inhibition de la glucurono-conjugaison lors de l'alimentation du NN par le lait maternel majore l'ictère. Le lait maternel a en effet une activité lipoprotéine lipase excessive favorisant la libération d'acide gras qui va alors inhiber la glucurono-conjugaison [16].

5. Circonstances pathologiques :

D'autres situations pathologiques, très fréquentes chez le NN vont par ailleurs majorer l'ictère. Un certain nombre de situations à risque d'ictère est identifié. Ces situations peuvent être en rapport avec l'étiologie de l'ictère (hémolyse constitutionnelle ou par incompatibilité fœto-maternelle, infections...) ou avec des conditions particulières présentées par le NN (prématurité, perte de poids, hématomes...).

Plusieurs situations vont être la cause d'une hypo albuminémie comme la prématurité. La bilirubine circulant dans le sang sous forme liée à l'albumine, toutes les situations modifiant l'albuminémie vont majorer le risque lié à l'ictère. L'albumine possède un site de liaison de forte affinité pour la bilirubine, et au moins un site de faible affinité a été identifié.

En situation normale, la proportion de bilirubine plasmatique circulant sous forme liée à l'albumine est voisine de 99 %. Un certain nombre de ligands peut réduire la capacité de fixation de la bilirubine sur l'albumine, soit par compétition sur le site à faible affinité, soit en modifiant la conformation de la protéine. C'est le cas de nombreux xénobiotiques, notamment les sulfamides, certaines pénicillines (oxacilline), certaines céphalosporines de troisième génération, l'acide fusidique, le furosémide et les salicylés [17].

Chez le NN, des études rapportent une modification de la capacité de fixation de la bilirubine par l'albumine in vitro lors d'un traitement par ibuprofène, ces résultats sont néanmoins controversées [18,19].

La prématurité est aussi la cause d'une plus grande immaturité hépatique majorant également l'ictère en réduisant l'épuration de la bilirubine. De plus le NN prématuré est plus sensible à la toxicité de la bilirubine, par une plus grande perméabilité de sa barrière hémato-méningée [16].

D'autres conditions vont augmenter la formation de la bilirubine. C'est le cas des hémolyses immunologiques ou constitutionnelles. Un antécédent familial sera recherché systématiquement, notamment en cas d'ictère survenant précocement dans les 24 premières heures de vie. Des hématomes cutanés ou profonds (des bosses séro-sanguines, des cephalhématomes, des hématomes surrénaliens) ainsi qu'une polyglobulie vont augmenter la dégradation de l'hème et favoriser l'ictère [16].

Enfin, le jeûne contribue à aggraver l'ictère chez le NN par augmentation de la production de bilirubine par stimulation de l'activité de l'hème oxygénase, augmentation de l'activité du cycle entéro-hépatique, et par conséquent de la réabsorption de la bilirubine en raison du ralentissement du transit intestinal [15].

En plus de ces facteurs majorant l'hyper bilirubinémie, d'autres facteurs augmentant la sensibilité à la toxicité de la bilirubine par fragilisation de la barrière héméo-méningée peuvent être associés comme la prématurité, une infection, une déshydratation, une anoxie ou une acidose [15].

6. Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine [20, 21, 22, 23].

La bilirubine est toxique pour le système nerveux central et peut provoquer une séquence de symptômes et des signes neurologiques marqués regroupés sous le nom d'encéphalopathie bilirubinique aigue.

En situation physiologique, il existe un taux de bilirubine intracellulaire cérébrale bas.

Mais en cas d'augmentation de sa biodisponibilité, la bilirubine exerce sa toxicité en altérant certaines fonctions vitales de la cellule aboutissant à une apoptose ou une nécrose cellulaire.

6.1 Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau :

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

Seulement la bilirubine qui n'est pas liée à l'albumine pénètre dans le cerveau en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Dans le cas d'une augmentation rapide de la bilirubine, comme on le voit chez le nouveau-né ictérique, l'albumine sert de tampon biologique contre l'encéphalopathie bilirubinique.

6.2 Mécanismes de protection cérébrale :

Seule la bilirubine libre est toxique pour le cerveau. Le premier mécanisme permettant d'éviter la toxicité cérébrale de la bilirubine est bien sûr le métabolisme hépatique de celle-ci, mais aussi sa fixation à l'albumine qui limite sa biodisponibilité pour les transferts transmembranaires. Grâce à la découverte des mécanismes d'entrée mais aussi d'extraction de la bilirubine au niveau des cellules

cérébrales, le concept de barrière hémato-encéphalique mécanique a évolué vers celui de barrière fonctionnelle :

Tout d'abord deux principaux sites de transfert, par diffusion passive, ont été mis en évidence : d'une part la jonction entre la cellule endothéliale micro vasculaire et la cellule cérébrale avec ses jonctions serrées , assez proche en fait de ce que pourrait être une barrière au sens d'obstacle physique ; d'autre part la jonction entre la cellule endothéliale et les plexus choroïdes, beaucoup plus perméable. A noter que la bilirubine étant un di-acide faiblement polarisé, sa diffusion passive est relativement facile au niveau de toute membrane.

Ensuite, des protéines de transport d'anions organiques (OATP) distribuées de façon ubiquitaire dans l'organisme constituent un mode de transfert par diffusion facilitée.

Ces protéines initialement décrites au niveau hépatique, où elles contribuent à la captation de la bilirubine par la cellule hépatique, ont également été mises en évidence au niveau cérébral.

De même, des protéines de transport membranaire spécifiques, les glycoprotéines-P, véritables pompes à extraction, ATP dépendantes, de diverses substances lipophiles acceptent la bilirubine comme substrat.

Enfin, même si sa nature exacte n'a pas encore été identifiée, une bilirubine oxydase intracellulaire, agissant par un mécanisme cytochrome-c dépendant au niveau de la membrane mitochondriale, a été suggérée au niveau neuronal et astrocytaire.

Tous ces mécanismes maintiennent, en situation physiologique, des taux bas intracellulaires de bilirubine, permettant à la cellule de bénéficier des effets positifs de la bilirubine tout en la protégeant de ses effets toxiques.

6.3 Altérations des mécanismes de protection cérébrale

Les facteurs augmentant la biodisponibilité de la bilirubine libre augmentent le risque de saturation des mécanismes d'épuration que nous venons de décrire : production excessive de bilirubine, déficit de conjugaison et d'élimination par immaturité hépatique, hypo albuminémie ou substance déplaçant compétitivement la bilirubine de ses sites de liaisons avec l'albumine.

L'immaturité des jonctions cellulaires mais surtout de l'expression des protéines de transport, inductibles par de faibles concentrations de bilirubine, est un phénomène expliquant la particulière vulnérabilité du nouveau-né à fortiori prématuré, au cours des premiers jours de vie.

Une susceptibilité interindividuelle à la bilirubine était suspectée en plus des simples variations de maturation. Celle-ci a récemment été confirmée par la mise en évidence de variantes géniques des protéines OATP. Du fait de leur distribution ubiquitaire, celles-ci, outre une diminution des capacités d'élimination cérébrale de la bilirubine, augmentent significativement sa biodisponibilité par altération de sa captation hépatique.

Par ailleurs, de même que les substances à forte liaison avec l'albumine augmentent significativement le risque d'hyper bilirubinémie, il a récemment été mis en évidence que certaines drogues pouvaient inhiber les Glycoprotéines-P augmentant ainsi les concentrations intracellulaires cérébrales de bilirubine.

Certaines de ces substances sont des médicaments parfois utilisés chez le nouveau-né et dont il faudra réévaluer l'utilisation en cas d'ictère. La ceftriaxone, l'érythromycine, la rifampicine, le vérapamil et le propranolol ont ainsi été identifiés spécifiquement, mais d'autres sont suspectés avoir le même effet, par analogie avec leurs effets connus sur les MDR protéines, ce sont par exemple les digitaliques et les glucocorticoïdes.

Enfin, toutes les protéines de transfert actif ont un fonctionnement qui nécessite de l'énergie. C'est essentiel pour les glycoprotéines-P et nous verrons qu'un des mécanismes de toxicité de la bilirubine étant d'entraîner une défaillance énergétique ATP-dépendante, ce phénomène peut aboutir à un cercle vicieux : la cellule intoxiquée n'étant plus capable d'éliminer la bilirubine, l'intoxication va encore s'aggraver.

6.4 Hiérarchisation des mécanismes lésionnels

La bilirubine libre a un effet inhibiteur direct sur le système nerveux. Même une exposition de courte durée à des taux moyennement élevés peut altérer la transmission synaptique au niveau de l'hippocampe de façon prolongée.

Cet effet semble lié à un blocage de l'activité de la protéine kinase C. Cette activité est essentielle dans la régulation des flux calciques, et son altération entraîne une excito-toxicité. Celle-ci, si elle est importante ou si elle se prolonge, provoque un œdème cellulaire et une accumulation intracellulaire de calcium, mais aussi de sodium et de chlore qui peuvent déclencher les mécanismes d'apoptose ou provoquer une nécrose cellulaire.

Au niveau neuronal, la bilirubine agit principalement au niveau mitochondrial. Elle provoque une chute du potentiel transmembranaire de la mitochondrie ce qui entraîne une libération de cytochrome c dans le cytosol. Celui ci déclenche l'activation des systèmes des caspases 3 et/ou 8 et la translocation de la protéine Bax ce qui entraîne la mort cellulaire par apoptose.

De plus, l'altération des fonctions mitochondriales entraîne une chute du métabolisme cellulaire par déplétion énergétique. Comme nous l'avons vu, parmi les mécanismes cellulaires énergie-dépendant altérés, celui de la glycoprotéine-P entraîne un cercle vicieux car il ne permet plus à la cellule de se débarrasser de la bilirubine en excès. Cette panne énergétique cellulaire globale permet de

comprendre pourquoi la toxicité cérébrale de la bilirubine dépend également du temps d'exposition.

Globalement, les mécanismes actuellement identifiés montrent que la bilirubine exerce sa toxicité par un ensemble de mécanismes pouvant altérer diverses fonctions vitales de la cellule.

Au total, la bilirubine semble entraîner un continuum lésionnel en commençant par des altérations apparemment bénignes et réversibles mais dont les conséquences à long terme sur les capacités d'apprentissage ou de mémorisation sont à évaluer. Apparaissent ensuite des lésions d'apoptose dont l'étendue pourrait dépendre du temps d'exposition du cerveau à des taux excessifs de bilirubine provoquant l'épuisement énergétique des cellules.

Enfin, des taux très excessifs par rapport aux capacités de protection cérébrale individuelles, pourraient aboutir à une nécrose cellulaire, en sachant que tous ces mécanismes sont très vraisemblablement intriqués.

IV. Reconnaissance de l'ictère et évaluation de sa gravité:

1. Progression de la coloration cutanée chez le nouveau-né ictérique :

L'ictère n'est pas discernable pour des bilirubinémies inférieures à 70 $\mu\text{mol/l}$. Au dessus l'ictère s'accompagne d'une progression céphalo-caudale de l'ictère cutané (indépendante de l'étiologie de l'ictère) débutant de la face pour s'étendre au tronc, aux extrémités et finalement atteindre les paumes et les plantes.

Kramer et al, ont décrit cette évolution en 5 stades [24] :



La zone ictérique	BNC moyenne $\pm$ DS
1	101 $\pm$ 5
2	152 $\pm$ 29
3	201 $\pm$ 31
4	257 $\pm$ 29
5	>257

Figure N° 23: Corrélation entre les zones ictériques de Kramer et le taux de BNC [24]

2. Prévention par le dépistage précoce de l'ictère :

L'ictère du nouveau né est une pathologie évolutive donc elle doit être dépistée précocement pour une prise en charge optimale.

En pratique quotidienne, c'est généralement l'intensité jugée anormale d'un ictère qui déclenchera son exploration .Or l'intensité d'un ictère ne préjuge pas obligatoirement du caractère bénin ou malin de la cause sous jacente, voir du danger de la survenue de complications neurologiques.

En outre, Le contexte actuel de sortie précoce de la maternité a réactualisé le problème de diagnostic et de prise en charge des ictères intenses.

Une étude menée sur une population de nouveau-nés de la Maternité Régionale de Nancy en 2005 a montré que l'ictère intense est un des problèmes majeurs à anticiper lors des sorties précoces de maternité, et que 2,8% des enfants avaient eu un ictère intense diagnostiqué après 48 heures de vie et nécessitant un traitement par photothérapie [25].

1.1 Dépistage classique :

Ce dépistage, qui est encore le plus souvent assuré par l'œil humain, est, de ce fait, très subjectif, expose à de nombreuses causes d'erreur (conditions d'éclairage, pâleur ou érythrose, pigmentation ethnique...)

La reconnaissance clinique de l'ictère est la première étape de toute démarche diagnostique. Il est recommandé d'effectuer l'examen dans de bonnes conditions d'éclairage.



Figure N°24 : Nouveau-né ictérique avec ictère intense

1.2 Dépistage instrumental :

Les appareils de mesure de la bilirubinémie par voie transcutanée permettent actuellement un dépistage fiable et validé de l'hyper-bilirubinémie chez le nouveau-né à terme.

Concernant le risque d'hyper-bilirubinémie (HB), il est recommandé de réaliser une première mesure transcutanée de la bilirubine à 24 heures de vie et une autre mesure avant la sortie de la maternité [30].

La vitesse de progression de la bilirubine et la présence de facteurs de risque d'HB sont prises en compte pour autoriser le retour précoce à domicile. Les recommandations de l'Académie américaine de pédiatres (AAP) quant à l'évaluation de chaque nouveau-né avant sa sortie de maternité sont complexes [25]. Elles consistent à mettre en évidence les facteurs de risques d'HB, la présence d'un ictère clinique et à réaliser une mesure de bilirubine transcutanée ou sanguine soit systématiquement si le praticien le souhaite soit selon certains critères (ictère précoce, ictère intense).

Lorsqu'une mesure de bilirubine est réalisée, elle doit être interprétée selon un nomogramme [22] qui permet de classer les nouveau-nés en haut, moyen et bas risque pour le développement d'une HB intense et qui permet ensuite d'organiser le suivi après la sortie si nécessaire.

Dans notre contexte les nouveau-nés quittent en effet la maternité à 48 heures de vie sans qu'aucun repérage de risque d'ictère sévère ne soit fait.



Figure N°25: Bilirubinomètre transcutané.

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

— 75^{ème} percentile BTc (>35SA), normogramme Maisels, 2006

— 95^{ème} percentile BTc (>35SA), limite de dosage plasmatique de bilirubine normogramme Maisels, 2006 :

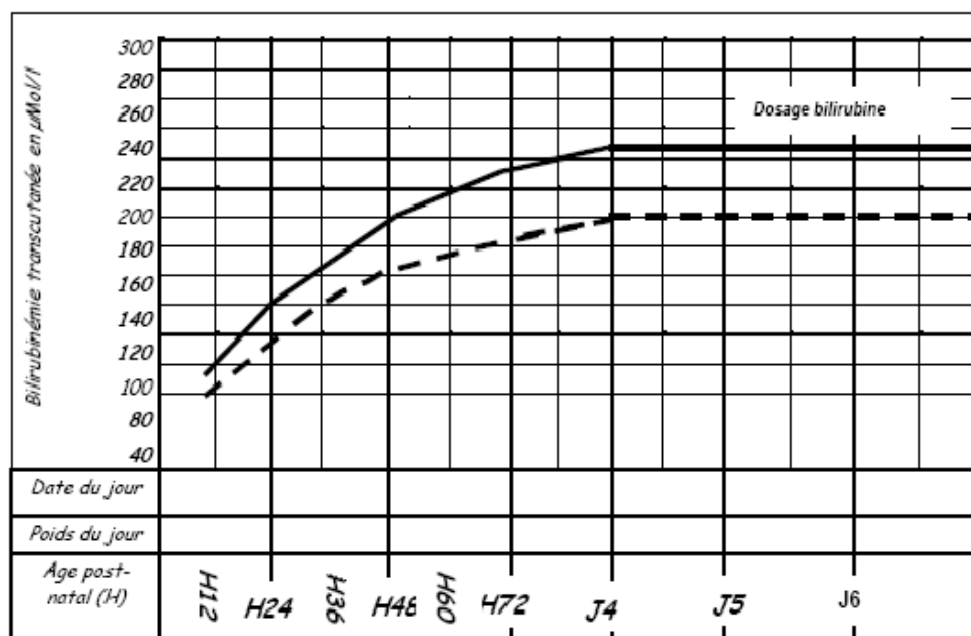


Figure N°26 : Nomogramme du dépistage par bilirubinomètre transcutané [22]

V. Facteurs de risque:

L'évaluation clinique doit entrer dans une évaluation globale du nouveau-né, prenant en compte les antécédents familiaux et maternels, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'âge gestationnel, et le poids à la naissance.

L'analyse rétrospective des registres d'ictères nucléaires a permis d'identifier des facteurs de risque pour la survenue d'ictère sévère : âge gestationnel ≤ 37 SA, sexe masculin, sortie précoce de maternité avec un taux de bilirubine (ou bilirubine transcutanée) précédant la sortie en zone de risque des courbes prédictives (nomogramme), allaitement maternel exclusif mal initié avec perte de poids, allo-immunisation ou incompatibilité de groupe ABO, déficit en G6PD, origine est-asiatique, céphalhématome [7,8,9,10].

1. Antécédents.

1.1 Antécédents maternels :

L'analyse anamnestique des antécédents de nos cas a objectivé que l'âge maternel moyen est aux alentours de 26ans, et que 27% des mères sont des primigestes.

Ces résultats sont comparés avec ceux d'une étude sur les ictères néonataux intenses d'origine indéterminée réalisée dans le même service en 2011 [29].

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau N°55 : Antécédents maternels

	Notre étude N=127	Ictère néonatal intense d'origine indéterminée [29] N=38
Age maternel moyen +/- DS	26±5	27±5
Primigeste(%)	27%	55%
Anamnèse infectieuse positive(%)	23,6%	28%
Toxémie gravidique	1,7%	2,5%

1.2 ATCD d'ictère dans la fratrie :

L'antécédent d'ictère sévère dans la fratrie est reconnu comme facteur de risque d'HB. Le risque relatif est de 4,8 selon le degré de sévérité de l'ictère dans la fratrie [30].

Un antécédent d'ictère néonatal dans la fratrie est noté chez 8 nouveau-nés soit 7%, avec 3 décès dans un contexte d'ictère.

Dans notre série, la présence d'ictère dans la fratrie est impliqué dans le développement de complications auditives chez les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense (p : 0,038).

1.3 Age gestationnel :

La prématurité est reconnu comme facteur de risque d'hyper bilirubinémie néonatale [3, 31, 32, 35,36].Le risque est supérieur chez les nouveau-nés de 36 à 38SA par rapport à ceux de plus de 40SA.

Plusieurs études récentes ont montrés que même des niveaux modérés de BST peuvent conduire à des lésions cérébrales chez les nouveau-nés prématurés [23,33].

Dans notre étude, le développement de complications neurologiques et l'apparition de lésions à l'IRM cérébrale, des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense sont fortement liés à la prématurité (p : 0,018 ; p : 0,002).

L'âge gestationnel dans notre étude est très rapproché des autres études réalisées [3,5, 7].

Tableau N°56 : comparaison de la moyenne d'âge gestationnel

	Notre étude N=127	Etude Canada [3] N=252	Etude Northwest Iran [5] N=150	Etude UK [7] N=108
Age gestationnel moyen(SA)	38,7	38,5	37,94	38
Intervalle	[32SA, 41SA]	[33SA, 42SA]	[32SA, 40SA]	[35SA, 42SA]

1.4 Poids de naissance :

Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus exposés à une HB que ceux de poids normal [31 ; 32].

Le poids à la naissance, couplé à l'âge gestationnel et la bilirubinémie, constituent un élément primordial dont dépend la prise en charge de l'ictère néonatal.

La moyenne du poids à la naissance dans notre population est de 3077 ± 500 g avec un minimum de 1200 g et un maximum de 5300g. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature [3 ; 5 ; 7]

Dans notre étude, le développement de complications neurologiques ainsi que l'apparition de lésions sur l'IRM cérébrale des nouveau-nés atteints d'ictère néonatal intense sont statiquement lié à l'hypotrophie ($p : 0,028$) ($p : 0,006$).

Tableau N°57: comparaison du poids de naissance

	Notre série N=127	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère Canada [3] N=252	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère en UK et l'Ireland [7] N =108	Série Ictère néonatale intense Northwest Iran [5] N=150
Poids de naissance (g±DS)	3077 ± 500	3360 ± 489	3170 ± 480	2972 ± 579

1.5 L'allaitement :

Malgré ces nombreux avantages, de multiples études ont démontré au cours des 25 dernières années une forte association entre l'allaitement maternel mal initié avec une mauvaise prise pondérale et l'HB du nouveau-né [37]. L'étude de Schneider [39] met en évidence un risque 3 fois plus important pour les nouveau-nés recevant un allaitement maternel d'avoir une BT >120 mg/l par rapport aux enfants recevant un allaitement artificiel, et un risque 6 fois plus important d'avoir une BT >150mg/l.

Il y a des preuves récentes que l'allaitement maternel avec une mauvaise prise pondérale chez le nouveau-né est un facteur de risque important d'hyperbilirubinémie sévère et d'ictère nucléaire [35, 37].

L'association de plusieurs mécanismes (augmentation du cycle entéro-hépatique, diminution de la glucurono-conjugaison) est probablement à l'origine de l'ictère au lait de mère [37].

Les nourrissons allaités au sein doivent donc être suivis de près, soutenus de manière efficace ,et évaluée de façon appropriée afin d'éviter des cas d'hyperbilirubinémie sévère et d'ictère nucléaire[37]. La moitié des nouveau-nés inclus dans notre étude étaient allaités exclusivement au sein.

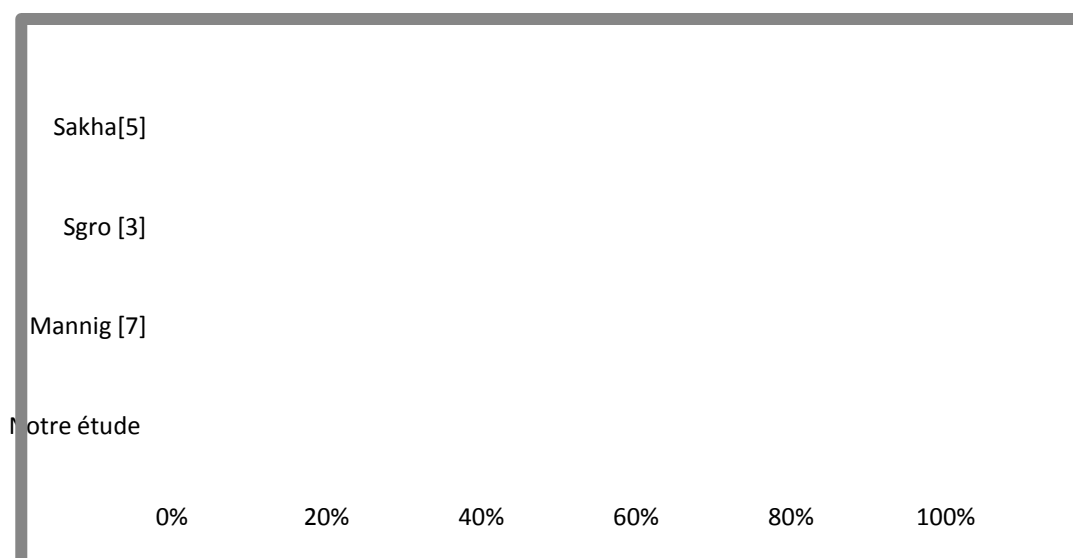


Figure N°27 : Allaitement maternel exclusif

1.6 Accouchement :

Plusieurs études ont montré que le clampage tardif du cordon et les extractions instrumentales par forceps ou ventouse sont des facteurs favorisants reconnus de l'ictère intense. Les extractions instrumentales étant peut-être à l'origine d'une stimulation de l'hème-oxygénase liée au stress, ou par l'augmentation du risque de traumatismes obstétricaux et donc la survenue d'hématomes crâniens dont la résorption augmente la libération de bilirubine [40].

L'utilisation d'ocytocine au cours du travail augmente l'incidence de l'HB néonatale [40 ; 41 ; 43]. Mais il existe une controverse [44] et le mécanisme en cause n'est pas bien défini.

L'anesthésie péridurale surtout avec l'utilisation de bupivacaine est aussi incriminée [32].

Des taux relativement faibles d'accouchements instrumentaux sont marqués dans notre étude par rapport aux données de la littérature [5;7].

Tableau N°58 : Voies d'accouchement.

	Notre série N=127	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère en UK [7] N =108	Série Ictère néonatale intense Northwest Iran [5] N=150
Accouchement instrumental	3,2%	23,1%	14,4%
Césarienne	42%	18,5%	35,6%

2. Aspect clinique :

2.1 Description de l'ictère :

L'ictère peut être détecté à l'inspection par le clinicien. Son dépistage repose sur l'examen systématique du nouveau-né par l'équipe soignante de la maternité au moins toutes les 8 à 12 heures [45].

Cette évaluation est faite en anémiant la peau par la pression du doigt, ce qui permet de « blanchir » la peau et de révéler la couleur sous-jacente de la peau et du tissu sous muqueux [30].

Il est préférable d'examiner l'enfant à la lumière du jour [30; 45], et de prendre en compte l'évolution naturelle cranio-caudale de l'ictère [24].

Chez la majorité de nos patients, il s'agissait d'un ictère franc (coloration jaune ou jaune verte), se manifestant sur la peau ou sur les conjonctives, vus à la lumière blanche ou celle du jour, avec des selles normocolorées et des urines normocolorées ou foncées. Les mêmes critères sont adoptés dans la littérature [30 ; 45].



Figure N°28 : Nouveau-né ictérique [29]

2.2 Début de l'ictère :

L'apparition d'ictère dans les 24 premières heures de vie est toujours pathologique, ce qui implique de réaliser un examen clinique minutieux, et un dosage de BST dans les 2 heures qui suivent [46].

L'ictère est le plus souvent d'apparition précoce, dans notre étude 86,5 % des nouveau-nés ont développé un ictère au cours des trois premiers jours de la vie, avec 40 % des nouveau-nés l'ont fait apparaître dès le premier jour.

Ceci rejoint les résultats obtenus par Saoudi et qui a objectivé 34% d'ictère précoce [45].

L'apparition précoce d'ictère permet de différencier, l'ictère physiologique (après 24h de vie), de l'ictère pathologique qui apparait les premiers 24h de vie [45;46].

Plusieurs études ont reconnu, l'apparition d'ictère dans les 24 premières heures de vie, comme facteur de risque d'hyper-bilirubinémie sévère [3 ; 30 ; 36...].

La durée moyenne d'évolution de l'ictère avant l'admission est de $2,7 \pm 2$ jours avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.

Tableau N°59 : Age d'admission des ictères néonatales intenses

	Notre série N=127	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère Canada [3] N=252	Série hyper bilirubinémie néonatale sévère en Égypte [5] N =130
Age d'admission	0à19jrs	1à19jrs	6à24jrs

2.3 Signes associés :

Globalement, dans les ictères intenses, en dehors de l'ictère, le tableau clinique est pauvre, dominé par les signes d'hémolyse (pâleur, SMG...) et les signes digestifs, mais dans la plupart des études les nouveau-nés inclus sont asymptomatiques [3 ; 5 ; 12]

Dans notre étude, les signes neurologiques étaient présents chez 18% des nouveau-nés, qui ont présenté des troubles de tonus et/ou une diminution des reflexes archaïques.

2.4 Ictère nucléaire :

Un registre pilote des ictères nucléaires a été mis en place au Etats-Unis à partir de Mai 1992. Maisels et al. [9] ont étudié 122 enfants atteints d'ictère nucléaire: chez 43% aucune cause n'a été mise en évidence, La 2ème étiologie retrouvée est le déficit en G6PD qui touche aussi 21% de ces enfants, ensuite on retrouve les autres ictères hémolytiques et les traumatismes obstétricaux.

Tableau N°60 : Les causes de l'HB dans le registre américain d'ictère nucléaire [9].

	N=122	%
Origine indéterminée	58	43,4
Hémolyse (autre que G6PD)	25	20,5
Déficit en G6PD	26	21,3
Traumatismes obstétricaux	18	14,8

L'HB sévère en période néonatale précoce peut provoquer deux tableaux cliniques différents: l'encéphalopathie aiguë à la bilirubine et l'ictère nucléaire. Dans la littérature, ces deux entités ne sont pas toujours bien différenciées et le terme d'ictère nucléaire englobe parfois toutes les complications neurologiques dues à l'ictère intense.

VI. Toxicité de l'ictère :

La bilirubine non conjuguée, si elle est élevée peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles chez le NN. Chez le NN à terme, un taux de bilirubine totale supérieur à 200mg/l (340 μ mol/l) est le plus souvent cité comme toxique. L'ictère nucléaire fait référence à une pathologie caractérisée par accumulation de la bilirubine dans les noyaux gris centraux chez des enfants ayant présentés des signes d'encéphalopathie bilirubinémique aigue ou chronique. Le terme d'ictère nucléaire et le terme d'encéphalopathie hyper-bilirubinique sont employés de manière interchangeable. Le sous-comité travaillant sur l'hyper bilirubinémie de l'AAP a suggéré dans ses recommandations d'utiliser le terme d'encéphalopathie bilirubinique aigue pour les atteintes neurologiques induites par la bilirubine lors des manifestations aigues chez le NN, et qui sont potentiellement réversibles. Le terme d'ictère nucléaire est utilisé pour définir les manifestations chroniques et permanentes liées à la neurotoxicité de la bilirubine [9].

1. Incidence de l'ictère nucléaire :

Des études réalisées entre 1994 et 2008 montrent des incidences qui varient entre 1/43000 et 1/15000 naissances vivantes [9].

2. Anatomopathologie de l'ictère nucléaire [47]:

L'ictère nucléaire provoque une coloration jaune sélective dans les noyaux gris centraux, en particulier le globus pallidus et le noyau sous-thalamique, les noyaux du tronc cérébral, en particulier l'auditoire (noyau cochléaire, colliculus inférieur, complexe olivaire supérieur), oculomoteur et les noyaux vestibulaires qui sont particulièrement vulnérables. Les autres zones sensibles sont le cervelet, en particulier les cellules de Purkinje, et l'hippocampe.

Les lésions des noyaux gris centraux sont cliniquement en corrélation avec les troubles du mouvement et la dystonie athétose.

Les anomalies des noyaux du tronc cérébral sont associées à la surdité, et à une entité récemment décrite appelée la neuropathie auditive (NA). Les anomalies des noyaux du tronc cérébral oculomoteurs sont associés à un strabisme et une paralysie du regard vers le haut.

Dans le système auditif, la bilirubine ne semble pas affecter les cellules ciliées internes ou externes, mais elle peut affecter les corps cellulaires du nerf auditif dans le ganglion spiralé. La zone la plus sensible dans le système auditif semble être les noyaux du tronc cérébral. Les voies auditives dans le thalamus et le cortex ne semblent pas être affectés.

Ces noyaux du tronc cérébral ne peuvent pas être visualisées par les techniques actuellement disponibles, mais peuvent être évalués par des techniques neurophysiologiques.

3. Toxicité Aigue [21 ; 29 ; 47 ; 50]

L'encéphalopathie bilirubinique aigüe peut être subtile et donc être ignorée par les praticiens. Son évolution est marquée par trois phases distinctes. La première phase comprend une mauvaise succion, une hypotonie, une léthargie, et une stupeur.

Au cours de la deuxième phase, débutant au milieu de la première semaine de vie, apparaissent une hypertonie avec spasmes musculaires en extension, un opisthotonos, qui peuvent alterner avec des périodes d'hypotonie, une fièvre et un cri aigu sont souvent associés. Dans certains cas, on peut voir apparaître un refus alimentaire, des apnées, une stupeur voir un coma et une évolution vers le décès.

Une troisième phase hypertonique débute à la fin de la première semaine de vie [50]. La reconnaissance des ces signes précocement est essentielle pour une prise en charge rapide et adaptée. En effet, plus le traitement est débuté tôt, plus le NN a des chances de récupérer sur le plan neurologique [21].

Dans notre série, 23 cas avaient des signes d'encéphalopathie aigue à la bilirubine soit 18%, la majorité d'entre eux avaient des signes de la première phase alors que seulement 3 cas étaient en 2ème phase d'encéphalopathie bilirubinique aigue.

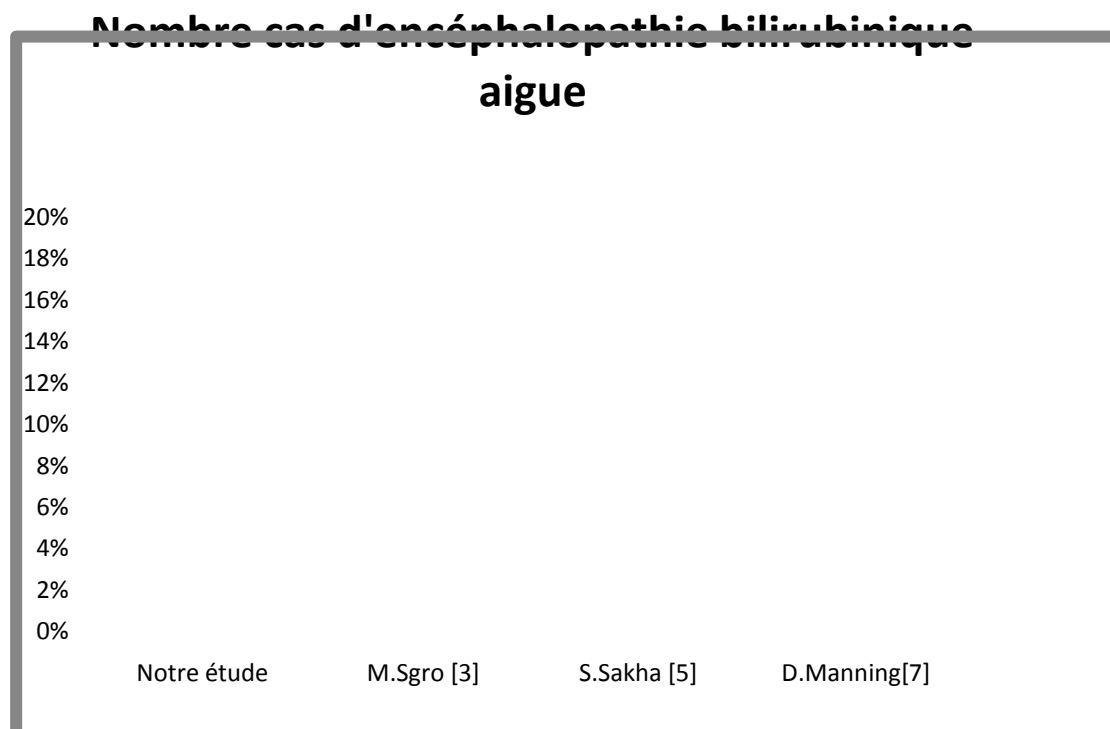


Figure N°29 : comparaison de cas d'encéphalopathie bilirubinique aigue

4. Toxicité chronique : ictère nucléaire (encéphalopathie chronique à la bilirubine) [6 ; 7 ; 29 ; 47 ; 48 ; 49 ; 50]

Au cours de la première année de vie, les enfants atteints d'encéphalopathie chronique à la bilirubine ont des difficultés alimentaires, un cri strident, une hypotonie, des réflexes ostéo-tendineux vifs. Ils restent hypotoniques pendant plusieurs années, et développent un retard des acquisitions motrices.

L'ictère nucléaire, après une évolution d'un an, associe une tétrade classique faite de :

- une infirmité motrice cérébrale athétosique, une dystonie ;
- Surdité ou diminution de l'audition par neuropathie auditive ;
- Atteinte ophtalmologique avec atteinte des mouvements conjugués des yeux (paraly sie de la verticalité du regard vers le haut) ;
- Dysplasie de l'émail dentaire.

Ces atteintes correspondent à des pertes neuronales et une gliose des noyaux gris centraux, des noyaux sous-thalamiques, des noyaux oculomoteurs et cochléaires en priorité, le cervelet et l'hippocampe pouvant également être touchés [48]. Ces atteintes sont généralement associées à l'absence totale ou partielle de potentiels évoqués auditifs et à un signal hyper intense des noyaux gris centraux sur l'imagerie par résonnance magnétique [48].

Certains enfants présentent un retard mental modéré et des troubles des fonctions cognitives, mais la plupart ont un quotient intellectuel normal. Cependant, leurs aptitudes ne sont pas visibles en raison des troubles de coordinations majeurs (syndrome choréo-athétosique, ataxie cérébelleuse) empêchant l'écriture, la communication verbale correcte et même l'utilisation d'un ordinateur.

Les atteintes visuelles et auditives exacerbent cette situation. Une partie des enfants atteints présente des troubles moins marqués avec parfois seulement une atteinte auditive [49].

Dans notre série, on a noté que 9 nourrissons avaient un retard psychomoteur, 5 enfants présentant des signes neurologiques en faveur de l'ictère nucléaire. Tous ces 5 nourrissons qui ont des séquelles neurologiques étaient traités par photothérapie intensive, alors qu'un seul cas avait bénéficié d'exsanguino-transfusion. Le taux moyen de bilirubine total chez les ces nourrissons était de $275 \pm 50 \text{mg/l}$.

Garipardic et al. [6] ont enregistré, entre 2003 et 2008, 13 nouveau-nés présentant des signes neurologiques en faveur d'ictère nucléaire parmi 79 nouveau-nés inclus pour ictère intense et traités tous par exsanguino-transfusion, seulement chez 5 nouveau-nés l'ictère nucléaire a été confirmé. Le taux moyen de bilirubine chez les 13 malades était $370 \pm 57 \text{mg/l}$ [6].

Donal Manning et ses collègues ont identifiés dans leur série 6 cas avec des signes neurologiques parmi 108 nouveau-nés hospitalisés pour ictère néonatal intense .L'ictère nucléaire était confirmé dans 3cas.

Le taux moyen de bilirubine chez les 6 malades était $354 \pm 50 \text{mg/l}$ [7].

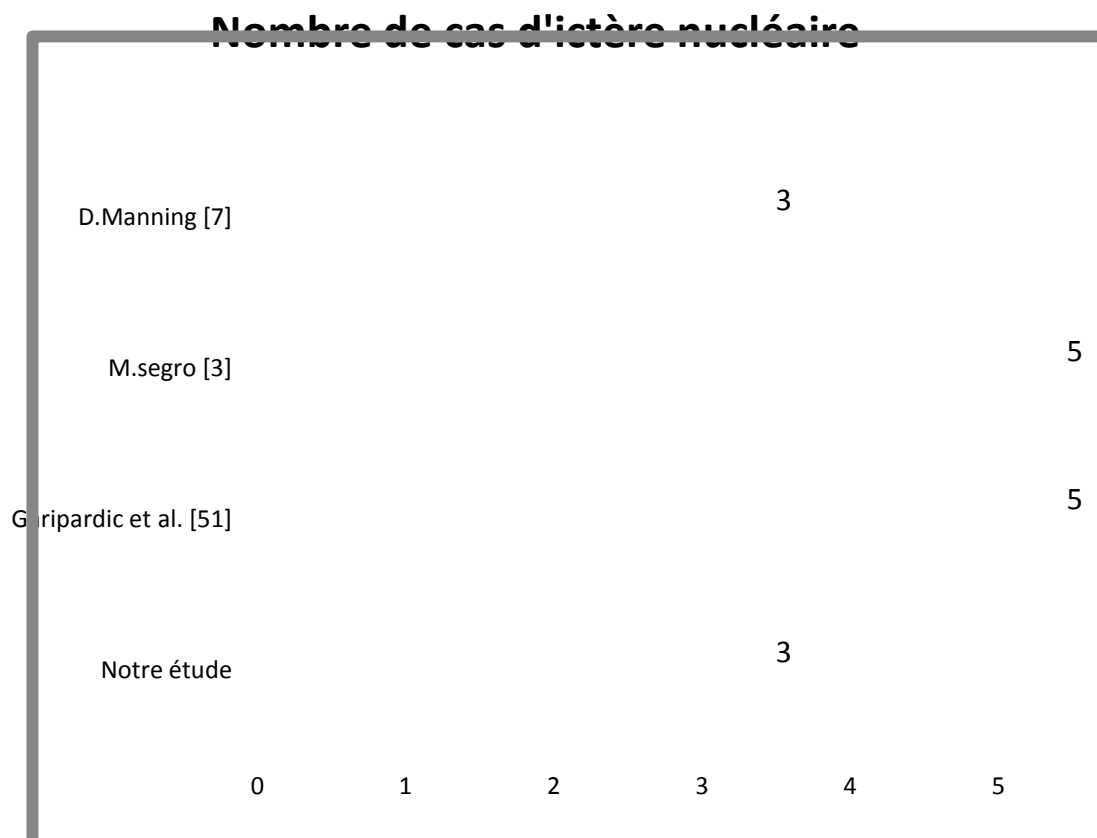


Figure N°30 : nombre de cas d'ictère nucléaire

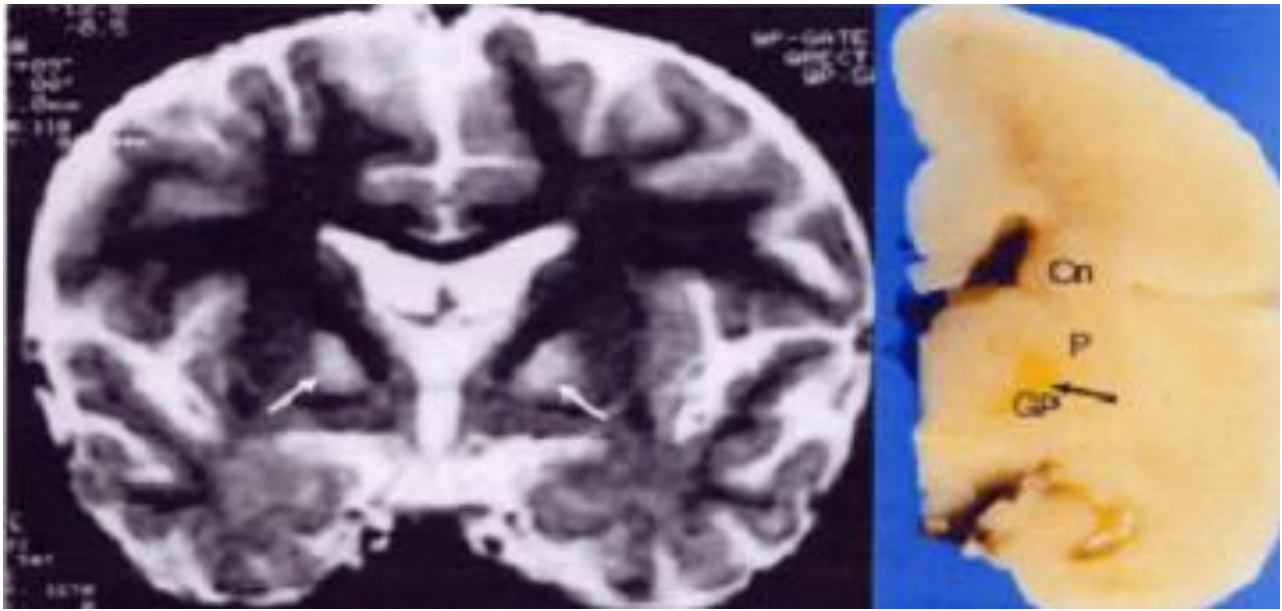


Figure N°31 : Atteinte des noyaux gris centraux sur coupe IRM et anatomique [29]

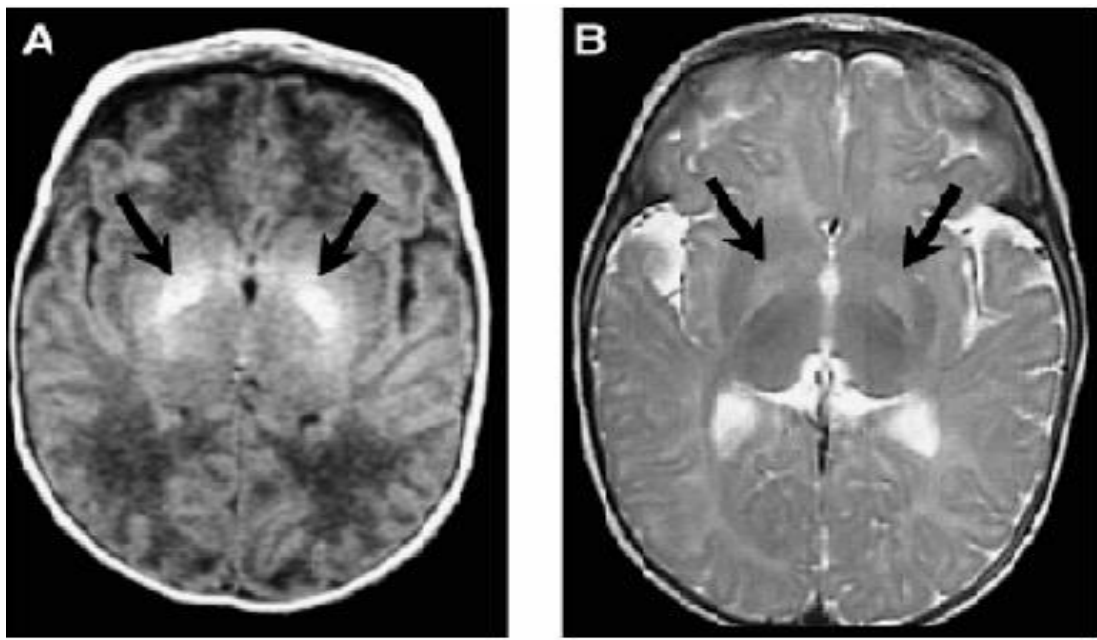


Figure N°32 : IRM cérébrale montrant de lésions hyper-intenses bilatérales dans le globus pallidus dans les projections axiales [21]

A : image pondérée T1 d'un nouveau né de 6jrs de vie, de sexe masculin, né à 37 SA avec BST de 346mg/l. à l'âge de 7ans cet enfant était très intelligent mais modérément à sévèrement handicapé (paralysie cérébrale, dystonie, athétose) secondaire à l'ictère nucléaire. B : image pondérée T2 d'un enfant âgé de 2ans avec dystonie classique secondaire à l'ictère nucléaire où on note un signal hyper intense au niveau du globus pallidus indiqué par des flèches.

5. Facteurs de risque de la neurotoxicité de la bilirubine

Les mécanismes précis de la toxicité de la bilirubine sur le cerveau sont encore incomplètement connus. Tous les nouveau-nés ne sont cependant pas égaux face à une hyper bilirubinémie. Les facteurs de vulnérabilité sont entre autres :

- l'origine hémolytique des hyper bilirubinémies ;
- la durée d'exposition à l'hyper bilirubinémie ;
- l'association de comorbidités qui vont altérer les défenses «naturelles» du nouveau-né face à la bilirubine, à savoir :

1) la liaison bilirubine-albumine à haute affinité limitant la quantité de bilirubine non liée et le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE),

2) l'organisation structurale de la BHE (tight junction) et son équipement en protéines limitant l'entrée de la bilirubine (type multi-drug resistance protein...).

Ainsi le nouveau-né prématuré, hypotrophe (moindre équipement en albumine, BHE immature), en acidose, déshydraté, infecté (modification de la liaison à l'albumine, détérioration de la BHE) ou encore traité (diurétiques, ibuprofène, antibiotiques... compétiteurs de la bilirubine dans sa liaison de l'albumine) sera plus exposé au risque d'ictère nucléaire.

La présence de ces comorbidités prédispose un nouveau-né à un dysfonctionnement neurologique induit par la bilirubine(BIND) à des niveaux plus bas de BST. Un certain nombre de chercheurs, comme indiqué par la Pologne, ont présenté des preuves que la bilirubine libre est un prédicateur approprié de neurotoxicité [52].

Dans le registre pilote d'ictère nucléaire, les causes d'ictère nucléaire ont été attribuées à trois catégories équivalentes (un tiers chacun): des troubles hémolytiques (surtout Iso-immunisation ABO), déficit en G6PD (associé à la fois avec l'hémolyse et des troubles de la conjugaison de la bilirubine) et idiopathique couplé à l'allaitement et l'apport nutritionnel inadéquat [27].

Un rapport bilirubine/albumine B/A de 7 mg /g correspond à un rapport molaire de 0,80. L'exposition à des ratios > 7 comportent un risque évident de neurotoxicité irréversible, surtout si une telle exposition est prolongée. Des données cliniques et expérimentales suggèrent que des ratios B/ A $> 5,3$ et $< 7,0$ mg / g sont généralement associées à des anomalies neurologiques réversibles [53–57].

MICHEAL .S avait montré que la présence d'une encéphalopathie bilirubinique aiguë est corrélée avec le taux maximal de bilirubine atteint, à la nécessité d'une transfusion d'échange et à l'âge précoce de présentation (2 premiers jours de vie) [47].

Les nouveau-nés sans facteurs de risque de neurotoxicité ont une tolérance plus élevée pour hyper-bilirubinémie que reconnu dans les lignes directrices de gestion de l'ictère néonatal. Le risque d'une encéphalopathie bilirubinique dans la maladie hémolytique varie avec son étiologie. La grande variation en réponse à BST indique que des facteurs biologiques autres que les valeurs du BST sont importants dans la pathogenèse de l'encéphalopathie bilirubinique [23,50].

VII. Diagnostic paraclinique :

1. Dosage sanguin de la bilirubine :

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

1.1 dosage de la bilirubine totale plasmatique :

En cas d'ictère, un dosage sérique de la bilirubine totale et conjuguée nécessaire avant d'initier tout traitement. Le principe du dosage par diazotation reste la méthode de référence en néonatalogie.

La valeur de la bilirubine non conjuguée (indirecte) est calculée par soustraction de la bilirubine directe à la bilirubine totale. Ce taux de bilirubine totale est normalement inférieur à 20 $\mu\text{mol/l}$ avec une bilirubine directe inférieure à 5 $\mu\text{mol/l}$. Les taux de bilirubine sont exprimés en $\mu\text{mol/l}$ ou en mg/dl .

La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyper-bilirubinémie grave semble être le recours à une mesure de la BST, analysée en tenant compte de l'âge gestationnel du nourrisson. Les nourrissons de moins de 38 semaines d'âge gestationnel dont la concentration de BST dépasse le 75e percentile présentent un risque d'hyper-bilirubinémie grave de plus de 10 % [26].

De même, les nourrissons de 39 à 40 semaines d'âge gestationnel dont la concentration de BST dépasse le 95e percentile présentent un risque de plus de 10 % (voir le graphique cité dessous) [30].

Dans notre série, les valeurs de la bilirubinémie totale fluctuaient entre 180 mg/L et 396 mg/L avec une moyenne de 232 ± 50 mg/L. Chez les nouveau-nés ayant un ictère intense la moyenne est de 275 ± 42 mg/L [3].

Par ailleurs, nos résultats sont comparables avec les résultats trouvés dans la littérature récente [3 ; 7; 12 ; 29].

Tableau N°61 : Comparaison des taux de la bilirubinémie

	Moyenne de BT en mg/l $\pm$ DS	Intervalle en mg/l
Notre étude	232	180—396
Ictère néonatal intense d'origine indéterminée [29]	245 ± 69	180—512
Ictère néonatal intense Micheal [3]	275 ± 42	—
Ictère néonatal intense [7]	339 ± 30	298—470

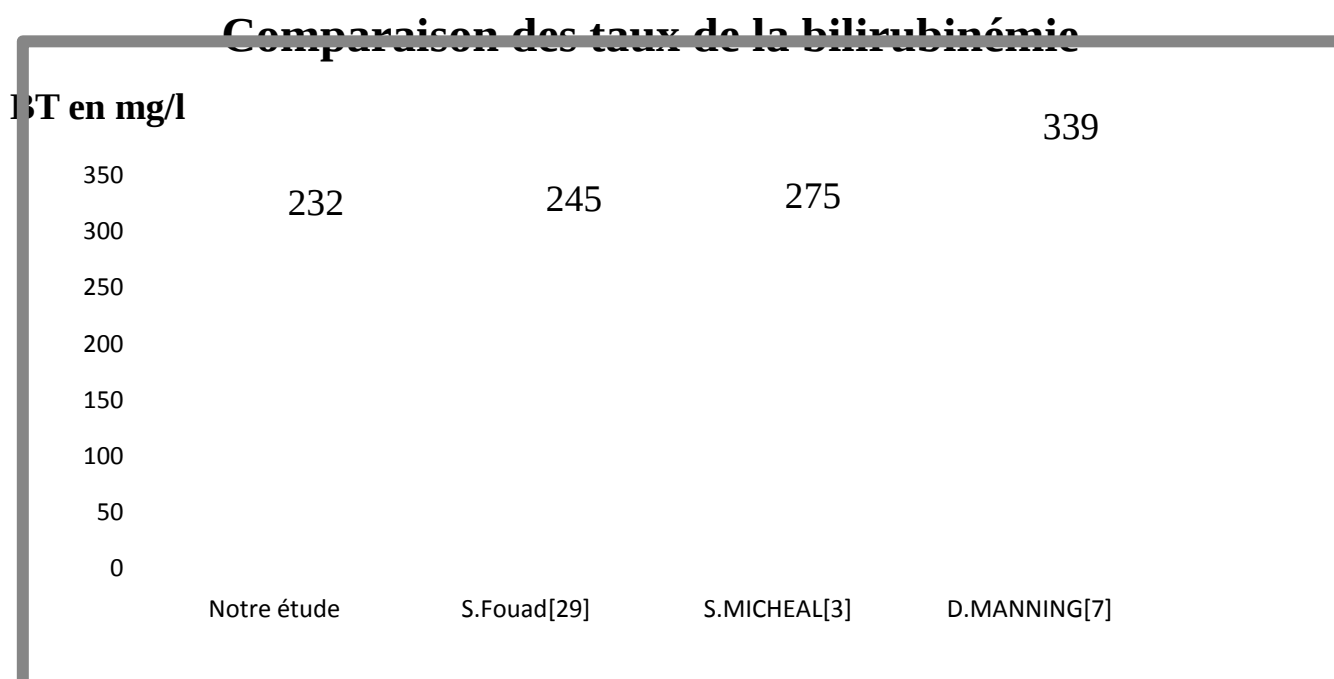


Figure N°33 : Taux moyens de la bilirubinémie

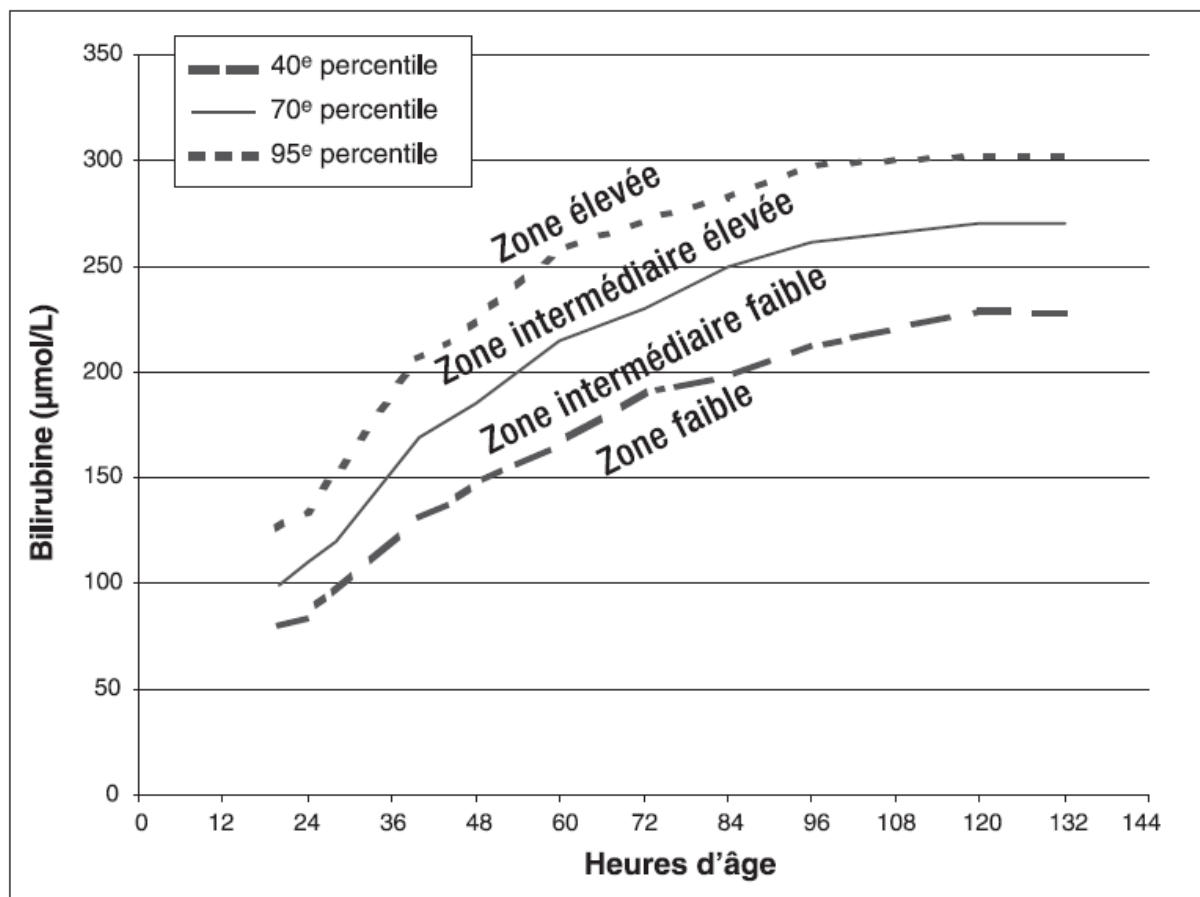


Figure N°34 : Nomogramme de Bhutani [26]: risque d'une HB sévère selon la bilirubinémie et l'âge post natal chez les nouveau-nés à terme.

1.2 Taux de bilirubine non conjuguée et bilirubine conjuguée :

Le dosage de BC est fondamental pour le diagnostic, s'il est supérieur à 10% de la bilirubine totale, il s'agit d'un ictère à bilirubine conjuguée posant un problème thérapeutique particulier, Le bilan sera alors complété par les enzymes hépatiques.

En cas d'ictère à bilirubine libre, le bilan sera complété par la recherche d'une hémolyse, un test de Coombs et un groupe sanguin de l'enfant afin de confirmer une éventuelle incompatibilité fœto-maternelle.

Le taux de bilirubine non liée renseigne sur la fraction de la bilirubine libre, non liée à l'albumine et susceptible de traverser les membranes cellulaires dont la barrière hémoméningée.

Dans notre série, La fraction non conjuguée de la bilirubine est majoritaire aux alentours de 0.9, avec une moyenne de 210 ± 40 mg.

2. Rapport bilirubine totale/albumine sérique. [58 ; 59 ; 26]

La détermination du rapport molaire bilirubine sur albumine fournit une bonne évaluation du risque potentiel de neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée [59].

Chez le NN à terme, lorsque le rapport bilirubine/albumine est inférieur à 70 %, les risques de neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée sont faibles, voire négligeables, de ce fait l'AAP recommande sa réalisation [26]. Ce ratio a été proposé par Ahlfors pour aider à poser une indication d'EST chez les nouveau-nés à terme et prématurés, il trouve également une place dans l'évaluation de l'ictère chez le prématuré [26].

Cependant, une étude récente a montré que l'utilisation supplémentaire du rapport bilirubine /albumine dans la gestion de l'hyper-bilirubinémie chez les nourrissons prématurés de 32SA ou moins n'a pas amélioré leur développement neurologique [58].

3. Groupage ABO/Rh [34] :

Les nouveau-nés issus de mères rhésus négatif et du groupe sanguin O ont plus de risque d'avoir un ictère néonatal par IFME dans le système Rhésus et le système ABO [34].

Dans notre série, Le groupe O est le plus fréquent chez les nouveau-nés et chez les mères suivi par le groupe A. De même, La majorité des nouveau-nés et des mères inclus dans notre étude ont un rhésus positif.

Tableau N°62 : groupage ABO et rhésus.

		Notre étude	Etude ictère néonatal intense d'origine indéterminée [29]
Groupage de la mère	O	66,5%	47%
	A	21%	34%
	B	11,5%	11%
	AB	1%	8%
Groupage du nouveau-né	O	38,5%	52%
	A	35,5%	38%
	B	24%	5%
	AB	2%	5%
Rhésus négatif maternel		34%	11%
Rhésus négatif néonatal		12%	18%

4. Dosage du monoxyde de carbone (CO) exhalé :

Le monoxyde de carbone et la bilirubine sont produits en quantités équimolaires lorsque l'hème est dégradé. La mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré peut être utilisée comme un indice de la production de bilirubine [36].

La mesure du CO exhalé est une méthode simple, non invasive, qui permet de quantifier l'hémolyse et d'aider au diagnostic de l'HB en identifiant les enfants ayant des taux de production de bilirubine élevée [61].

5. En pratique :

Trois dosages sont couramment demandés : BT, BNC et BC. Le dosage de la bilirubine non liée n'est pas d'utilisation systématique.

Actuellement, la gravité potentielle d'un ictère peut être correctement appréhendée par la mesure de la concentration de la BNC et/ou s'elle n'est pas facilement mesurable, par le rapport bilirubine/albumine.

A coté de cela, quelques dosages aident au diagnostic biologique :

- Détermination du groupe sanguin phénotypé
- Test de Coombs direct
- Numération formule sanguine
- Dosage des réticulocytes si c'est un ictère hémolytique
- Dosage de la protéine C réactive (CRP)

Ces dosages, mis en corrélation avec le contexte clinique de la naissance du nouveau-né, permettent d'orienter sur le type d'ictère (hémolytique, non hémolytique, ...) et son étiologie (allo-immunisation ABO, ...).

6. Potentiels évoqués auditifs (PEA).

Les PEA permettent une évaluation de la fonctionnalité du nerf auditif et des voies auditives du cortex cérébral. Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre une HB néonatale et la présence précoce d'anomalies lors de la réalisation des PEA [62 ; 63]. Ces anomalies sont le plus souvent réversibles après un traitement efficace par photothérapie ou exsanguino-transfusion.

Une préoccupation clinique importante concernant l'ictère nucléaire est la neuropathie auditive, définie comme une atteinte auditive de type neurosensoriel, caractérisée par une préservation de la fonction des cellules ciliées cochléaires (oto-émissions acoustiques présentes) ou une réponse microphonique cochléaire(MC), associée à une absence ou une altération majeure du tracé des potentiels évoqués auditifs (PEA) et du réflexe stapédien. Il ya de bonnes preuves que hyper-bilirubinémie excessive provoque une neuropathie auditive [50].Même s'il y a généralement une perte auditive, les enfants peuvent avoir un audiogramme normal, même s'ils ont un traitement anormal du son. Les personnes atteintes de ce trouble ont des problèmes avec la localisation du son, la discrimination de la parole dans le bruit sans repères visuels, par exemple, l'utilisation du téléphone.

Certains PEA anormaux au début deviennent normaux dans le développement, mais cela ne signifie pas nécessairement que le système auditif est devenu normal, mais un trouble de traitement auditif central peut être exprimé plus tard dans la vie. Les rapports préliminaires indiquent que de nombreux cas de neuropathie auditive en raison de l'hyper-bilirubinémie ne s'améliorent pas [64 ; 65].

Les enfants atteints d'une neuropathie auditive et d'une perte auditive profonde semblent répondre favorablement à l'implantation cochléaire. Les lésions causées par l'hyper-bilirubinémie, au niveau du tronc cérébral ou du nerf auditif sont susceptibles d'être proximale à l'implant cochléaire, mais plusieurs enfants auparavant sourds à cause d'une hyper-bilirubinémie sont en mesure d'entendre et de parler après l'implantation [66].

Des évaluations auditives complètes doivent être effectuées régulièrement chez les nouveau-nés présentant un ictère grave indépendamment de la présence de signes cliniques d'encéphalopathie bilirubinique aiguë [67].

Dans notre série, aucun nouveau-né n'a bénéficié de potentiels évoqués auditifs à la naissance.

Les 3 nourrissons qui ont développés une surdité sévère sont candidats à l'implant cochléaire.

7. Imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les résultats de l'IRM dans l'encéphalopathie bilirubinique aiguë et chronique sont bien définis et relativement spécifique, caractérisé par des lésions bilatérales dans le globus pallidus et, dans certains cas, le noyau sous-thalamique. L'IRM peut distinguer les lésions cérébrales au cours de l'ictère nucléaire, de la "paralysie cérébrale" causée par d'autres causes telles que l'asphyxie [68]

Au début, les séquences T1 sont le plus souvent anormales, tandis que les séquences T2 sont plus sensibles pour les lésions chroniques. L'IRM peut rester anormale ou normaliser avec le temps. Ainsi, l'absence des résultats typiques d'IRM chez un enfant plus âgé n'exclut pas le diagnostic d'ictère nucléaire [69].

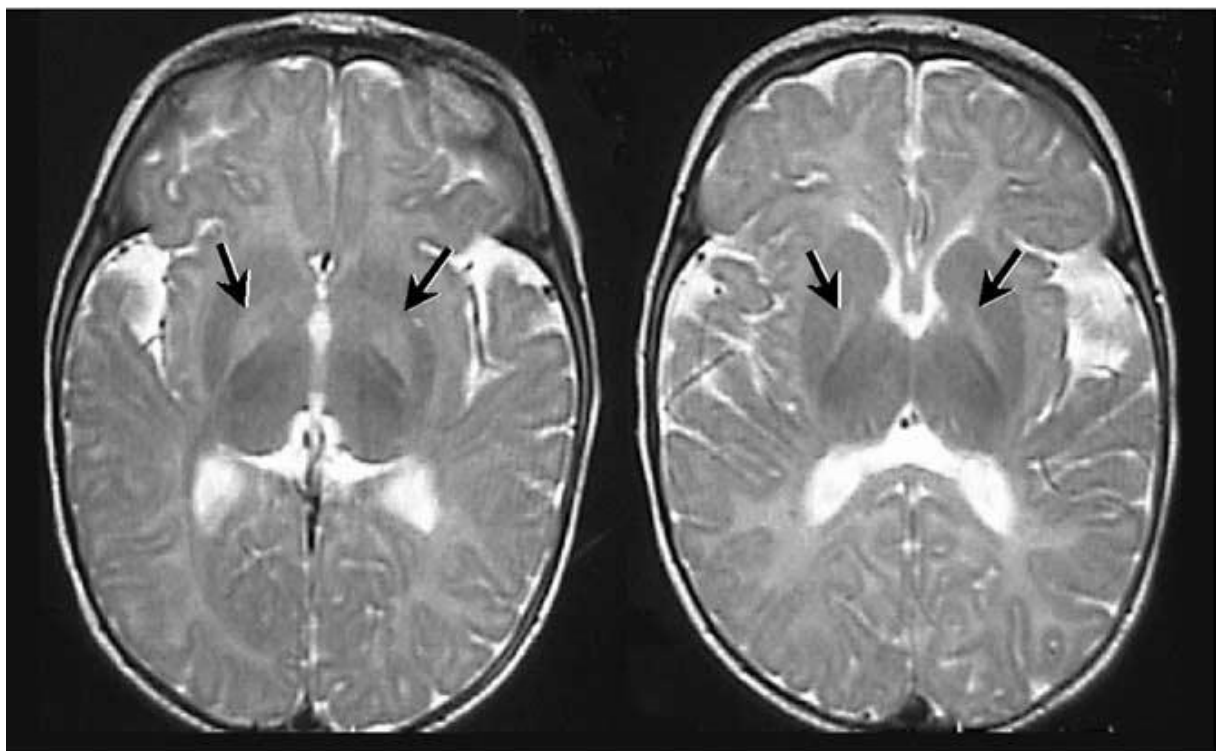


Figure N°35 : IRM cérébral d'un nourrisson de 16 mois, né à 36 SA avec un pic de bilirubine sérique totale de 265 mg /l, où on note une augmentation bilatérale anormale du signal sur les images pondérées en T2 dans globus pallidus [68]

VIII. ETIOLOGIES:

Les ictères pathologiques sont évoqués devant les signes cliniques suivants [70]:

Ø Ictère précoce avant la 24ème heure de vie.

Ø Ictère chez un nouveau-né malade.

Ø L'augmentation rapide de la bilirubine sérique.

Ø Ictère prolongé plus de 14 jours chez les nourrissons à terme; plus de 21 jours chez les nourrissons prématurés.

Ø bilirubine conjuguée > 25 µmol / litre.

Ø Ictère associé à une hépatomégalie ou une splénomégalie, une pâleur ou des urines foncées.

Dans ces cas, il est relativement aisé de reconnaître un ictère à bilirubine libre avec urines et selles normalement colorées et un ictère à bilirubine conjuguée avec urines foncées et selles décolorées et souvent une hépatomégalie.

L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle (IFM) constitue l'une des causes majeures d'ictère néonatal sévère dont la principale caractéristique est d'être un ictère à bilirubine indirecte pouvant évoluer vers l'ictère nucléaire[71].

Plusieurs facteurs sont reconnus comme facteurs de risque d'hyper-bilirubinémie néonatale intense, dont la maladie hémolytique et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) [3 ; 72 ; 73 ; 74].

Dans notre série, Les étiologies sont dominées par l'incompatibilité ABO (40cas ; 33,1%), et l'incompatibilité rhésus (32cas ; 26,4%). Les ictères sont d'étiologies indéterminées dans 44 cas soit 35%.

Nos résultats sont très proches de ceux rapportés dans la littérature [3 ; 7 ; 12 ; 28 ; 75 ; 77], même si l'incompatibilité materno-fœtale rhésus est moins fréquente que dans notre série grâce à l'utilisation systématique des immunoglobulines anti-D chez la mère rhésus négatif dans les pays développés.

Tableau N°63: étiologies de l'ictère néonatal intense

	Notre série	Série Canadienne [3]	Série Britannique [7]	Série Egyptienne [77]
Incompatibilité ABO	24,6%	18,6%	30,5%	59% des causes identifiées
Incompatibilité rhésus	21,4%	4,5%	5,5%	22%
Incompatibilité ABO+RH	3,2%	–	–	6%
Ictère d'origine infectieux	5,6%	1,3%	4%	1,6% (4cas sepsis)
Plusieurs pathologies associées	3,2%	–	45% (ABO+RH+ G6PD+autres)	–
Autres causes d'hémolyse	7%	11,6%	9,5%	4%
Ictère d'origine indéterminée	35%	64%	13%	49,7%

1. ICTERES A BILIRUBINE LIBRE:

La cause la plus fréquente de l'ictère nucléaire.

1.1 Ictère simple ou physiologique

C'est le plus fréquent puisqu'il touche 30 à 50% des enfants sains en maternité. Il apparaît en général vers le 2ème ou 3ème jour de vie, reste isolé, est d'intensité modérée. Il disparaît vers le 5ème ou 6ème jour de vie. Il est la conséquence des particularités du métabolisme de la bilirubine à la période néonatale.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- Il apparaît après les premières 24 heures de vie, chez un nouveau-né sain, et disparaît avant le 10e jour de vie;
- Il est nu : il n'existe ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Il n'y a pas d'anémie;
- Les urines sont claires quand l'ictère apparaît.
- Les selles sont normalement colorées.
- Le taux de bilirubine non conjuguée est en moyenne de 50 à 80 mg par litre et ne dépasse pas 150 mg par litre.

Le diagnostic est habituellement facile, mais fait par exclusion des autres causes d'ictère.

1.2 Ictère lié aux hémolyses néonatales

L'ictère est généralement précoce et intense. Une pâleur cutanée est souvent associée, témoin de l'anémie. Une hépato-splénomégalie est souvent retrouvée, d'importance variable. Deux grands groupes d'étiologies sont retrouvées : les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires et les hémolyses constitutionnelles.

1.2.1 Incompatibilités fœto-maternelles :

L'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle est la principale cause d'ictère sévère en France avec 36% des cas d'ictère sévère dus à une incompatibilité ABO [78]. Elle est la première cause d'ictère hémolytique.

a. Incompatibilité fœto-maternelle dans le système rhésus :

L'incompatibilité anti-D est de loin la plus rencontrée. Elle s'observe chez l'enfant rhésus positif né d'une mère rhésus négatif. Les femmes rhésus négatif sont susceptibles de fabriquer des anticorps acquis contre le facteur rhésus. L'immunisation peut avoir lieu :

- soit au cours d'une transfusion avec erreur de groupe, même dans le jeune âge;
- soit au cours d'une première grossesse, si le fœtus est rhésus positif. Des hématies fœtales peuvent passer dans la circulation maternelle et induire la formation d'anticorps. Ce passage se fait surtout en fin de grossesse et lors de l'accouchement. La production d'anticorps sera réactivée lors des grossesses ultérieures, et le risque de maladie rhésus grave augmente lors des grossesses suivantes.

Les anticorps anti-rhésus, de faible poids moléculaire sont susceptibles de passer dans la circulation fœtale et provoquer une hémolyse. La libération massive de bilirubine libre est responsable de l'apparition d'un ictère. Il est précoc, débutant parfois in utero. Il s'accompagne d'anémie.

Si elle est importante dès la période intra-utérine, on peut se trouver devant un tableau d'anasarque foeto-placentaire. L'enfant est alors jaune pâle, avec des œdèmes généralisés, voire des épanchements séreux, il a une hépato splénomégalie importante. Les autres signes de l'incompatibilité fœto-maternelle dans le système rhésus sont l'érythroblastose avec réticulocytose.

Le diagnostic est facile : la mère est du groupe rhésus négatif; l'enfant du groupe rhésus positif, et a un test de coombs direct positif.

Le traitement repose essentiellement sur l'exsanguino-transfusion.

A côté des incompatibilités rhésus classiques (liées au facteur D), on décrit des incompatibilités rhésus pour les antigènes C et E qui sont moins fréquentes mais donnent également une anémie et un ictère.

L'incompatibilité dans le système Kell est rare. Les incompatibilités Duffy, MNS, Kidd sont exceptionnelles.

b. Incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO :

L'iso-immunisation ABO est une cause courante d'hyper-bilirubinémie grave. Les bébés dont le sang de la mère est de groupe O ont un rapport de cotes d'hyper-bilirubinémie grave de 2,9 [79].

L'incompatibilité dans le système ABO est souvent due à une immunisation A/O (mère de groupe O développant des anticorps anti-A contre son fœtus du groupe A). Elle donne lieu à un ictère précoce et intense associé à une anémie post natale.

Une étude récente, a montré que le type d'incompatibilité ABO (O/A ou O/B) n'a pas d'effet sur la sévérité de l'ictère hémolytique chez les nouveau-nés turcs [79,80].

Le mécanisme est le même que celui de l'incompatibilité rhésus. Les anticorps naturels anti-A et anti-B sont de poids moléculaire élevé. Ils ne traversent pas la barrière placentaire et ne provoquent pas d'hémolyse chez le fœtus. Les antigènes A et B ne sont pas propres à l'espèce humaine. Il existe des anticorps acquis anti A ou B, fabriqués par immunisation croisée lors des agressions virales par exemple. Ils sont de faible poids moléculaire et peuvent passer dans la circulation fœtale à travers le placenta.

En général, il n'y a pas de maladie anténatale. Chez le nouveau-né, elle se résume à un ictère dont le caractère majeur est d'être précoce. Il s'accompagne d'une anémie parfois retardée.

Les manifestations sont possibles, et même assez fréquentes dès le premier enfant. Le risque n'augmente pas lors des grossesses successives.

Le diagnostic peut être difficile à affirmer, car le test de Coombs est souvent négatif.

1.2.2 Hémolyses constitutionnelles :

a. Déficits enzymatiques

Les anomalies enzymatiques du globule rouge représentent une pathologie fréquente avec notamment le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Cette pathologie touche essentiellement les ethnies africaines et du bassin méditerranéen, avec jusqu'à 20% d'atteintes dans ces populations. Cette pathologie liée au chromosome X affecte préférentiellement les garçons mais peut aussi entraîner des ictères néonataux chez des filles hétérozygotes. Le diagnostic, en dehors de l'orientation de l'ethnie et du sexe, repose sur un test direct à l'anti globuline négatif et la recherche d'un déficit qualitatif de la G6PD sur les cellules sanguines périphériques.

Ce déficit enzymatique est un facteur de risque très important de l'hyperbilirubinémie sévère dans la période néonatale, en particulier si elle est couplée à un polymorphisme génétique dans le gène glucuronosyl transférase, ou si l'hémolyse est déclenchée par des événements intercurrents tels que les infections virales ou bactériennes. Il convient de noter que, dans les populations à forte prévalence du déficit en G6PD, comme en Grèce, la plupart des nourrissons atteints du déficit peuvent être identifiés peu après la naissance par une pratique du dépistage universel de l'enzyme [81 ; 83].

Il est à noter que le traitement avec une dose unique de la mesoporphyrines peut empêcher l'hyper bilirubinémie grave chez les nourrissons atteints d'un déficit en G6PD [82].

Le déficit en pyruvate kinase est la seconde anomalie la plus fréquente [85]. Cette pathologie autosomique récessive sera dépistée par la mesure de l'activité pyruvate kinase des globules rouges [84].

b. Maladies de la membrane du globule rouge

Une histoire familiale d'hémolyse doit être recherchée. Le test de Coombs direct est négatif avec un frottis sanguin anormal. Parmi les anomalies de la membrane du globule rouge, la sphérocytose héréditaire ou maladie de Minkowski-Chauffard est la plus commune. L'ictère hémolytique est généralement au premier plan, mais parfois l'anémie peut-être sévère justifiant une transfusion. Le diagnostic est le plus souvent réalisé sur le frottis sanguin orienté par l'anamnèse familiale [84].

c. Hémoglobinopathies

Les hémoglobinopathies peuvent être liées à un défaut de structure d'une chaîne de globine ou à un défaut de synthèse. On se trouve devant une situation unique, car on assiste à un changement rapide des chaînes de globines synthétisées durant les dernières semaines de la période fœtale.

Les hémoglobinopathies, en dehors de l'alpha-thalassémie majeure ne s'expriment pas ou peu durant la période néonatale. L'alpha-thalassémie majeure survient quand 3 gènes de l'alpha-globine sont mutés. Cela touche préférentiellement les populations originaires de l'Asie et du pourtour méditerranéen. Le diagnostic est suspect sur l'origine ethnique, ainsi que la gravité de l'ictère hémolytique.

L'anémie est généralement profonde, microcytaire, hypochrome. Le diagnostic de certitude est fait par l'électrophorèse de l'hémoglobine [84].

Les mutations de la chaîne β sont en général asymptomatiques à la naissance et ne s'exprimeront qu'après l'âge de 2 mois, car l'hémoglobine A constitue moins de 30 % de l'ensemble des hémoglobines à la naissance. C'est le cas notamment pour l'hémoglobine S, variante la plus fréquente responsable de la drépanocytose. Le diagnostic, en revanche, peut se faire dès la naissance sur un ictère prolongé mais restant peu intense [85].

1.2.3 Hémolyse extravasculaire:

La lyse de sang collecté peut être responsable d'ictère néo-natal. Ce phénomène s'observe lors des résorptions d'hématomes (céphalhématomes, hématomes du cuir chevelu), d'ecchymoses multiples, et d'hémorragies digestives. Le diagnostic peut être difficile si la collection sanguine est profonde.

1.3 Ictère infectieux :

L'ictère peut alors associer un double mécanisme d'hémolyse et d'hépatite. L'ictère est rarement isolé en cas d'infection materno-fœtale bactérienne. L'infection sera à rechercher en présence d'un ictère hémolytique, surtout si l'origine immunologique est écartée. Dans le cadre des embryo-fœtopathies (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes), il est volontiers mixte à bilirubine libre et conjuguée et souvent prolongé [15].

1.4 Ictère secondaire à une hypothyroïdie congénitale

Elle touche environ 1 enfant sur 4000 en France actuellement et cause des ictères prolongés. Elle est dépistée de manière systématique au 3^{ème} jour de vie chez tous les NN en France.

L'ictère y est rarement isolé (hypotonie, macroglossie, bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit sont souvent associés) et disparaît rapidement après la mise en route du traitement hormonal substitutif.

1.5 Anomalies de la glucurono-conjugaison :

1.5.1 Déficit transitoire de la captation, du transport, de la conjugaison de la bilirubine

C'est par exemple le cas de l'ictère au lait de mère. Il apparaît vers le 5^{ème} ou 6^{ème} jour de vie, reste modéré et isolé, il persiste tant que dure l'allaitement et est parfaitement bénin, ne nécessitant pas de traitement. Il est à distinguer des ictères sévères survenant au cours d'un allaitement maternel mal initié ou s'associent à l'inhibition physiologique de la glucurono-conjugaison par l'activité lipoprotéine lipase du lait maternel, un transit lent favorisant le cycle entéro hépatique de la bilirubine et une déshydratation [9,87].

1.5.2 Déficits constitutionnels de la glucurono-conjugaison de la bilirubine

Ils regroupent la maladie de Gilbert et la maladie de Crigler-Najjar. La maladie de Gilbert est très fréquente, totalement bénigne. Elle est liée à un déficit partiel de l'activité de la bilirubine glucuronosyl-transférase.

Elle n'entraîne pas d'ictère à elle seule, mais accélère le développement de l'ictère néonatal chez le NN à terme et favorise sa persistance au-delà des délais habituels, en augmentant le risque d'ictère intense chez le NN ayant une hémolyse constitutionnelle. Son incidence dans la population générale est estimée entre 5 et 8 % [86].

La maladie de Crigler-Najjar est rare, et sa fréquence est estimée à 1 NN sur 1 million. Sa transmission est autosomique récessive. L'ictère néonatal est habituellement précoce et très intense, nécessitant souvent le recours à l'exsanguino-transfusion chez ces enfants.

Une photothérapie quasi continue est proposée chez ces enfants. Le seul traitement curatif à l'heure actuelle est la transplantation hépatique [86].

Les nourrissons atteints du syndrome de Gilbert ont une activité légèrement diminuée de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase, cette diminution est due à une expansion thymine adénine répétée dans la zone promotrice du gène UGT1A, le gène principal codant pour cet enzyme [88].

Les variations raciales du nombre de répétition TA et leur corrélation avec l'activité glucuronyl transférase suggèrent que ces polymorphismes contribuent à des variations dans le métabolisme de bilirubine [89].

Chez les asiatiques, une variante dans la séquence commune d'ADN (Gly71Arg), entraîne un changement d'acide aminé dans la protéine glucuronyl transférase, est associée à une hyperbilirubinémie néonatale [90].

En outre, la combinaison du déficit en G6PD et le syndrome de Gilbert augmente la probabilité de l'hyperbilirubinémie grave [91].

2. Cholestases néonatales ou ictères à bilirubine conjuguée :

Elles donnent rarement un ictère intense. Le diagnostic sera évoqué devant des selles décolorées, des urines foncées et une hépatomégalie à l'examen clinique.

Les cholestases néonatales sont relativement rares en période néonatale, mais doivent être systématiquement recherchées.

3. Ictère néonatal d'origine indéterminée :

Il a été constaté qu'un certain nombre de nouveau-nés qui présentaient un ictère intense à l'admission, restaient sans étiologie déterminée et cliniquement évidente, étant limité par la réalisation d'examen complémentaires et la durée courte d'hospitalisation.

Dans notre étude, 44 cas d'ictères sont d'origine indéterminée.

IX. Prise en charge de l'ictère néonatal intense.

1. Photothérapie

C'est le traitement symptomatique de référence de l'ictère néonatal à bilirubine non conjuguée. Son utilisation permet de diminuer le risque de toxicité cérébrale ainsi que le recours à l'exsanguino-transfusion.

Il existe différentes modalités d'administration : intense, conventionnelle, continue ou discontinue.

1.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action consiste, sous l'action d'un rayonnement lumineux, en une photo-isomérisation de la bilirubine non conjuguée en trois isomères facilement éliminables. Ce procédé irréversible, transforme la bilirubine en un isomère structural appelé lumirubine qui sera excrète dans la bile et les urines. La lumirubine est hydrosoluble et possède un pic d'absorption de 453 nm. La photothérapie agit sur la bilirubine indirecte présente sous l'épiderme à une profondeur de 2 mm [93].

La longueur d'onde la plus efficace pour la dégradation de la bilirubine au niveau cutané est comprise entre 400 et 520 nm avec un pic à 460 nm (avec une variation de plus ou moins 10 nm). La lumière la plus efficace actuellement est une lumière bleue [92].

Les équipements de photothérapie peuvent être classés selon leur niveau d'irradiance. L'irradiance représente la quantité d'énergie lumineuse délivrée par surface. Elle s'exprime en $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Une photothérapie conventionnelle présente généralement des niveaux d'irradiance de l'ordre de 8 à 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. La photothérapie est considérée intensive pour des niveaux d'irradiance supérieurs à 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ [26] ou d'éclairement énergétique supérieurs à 3 mW/cm^2 .

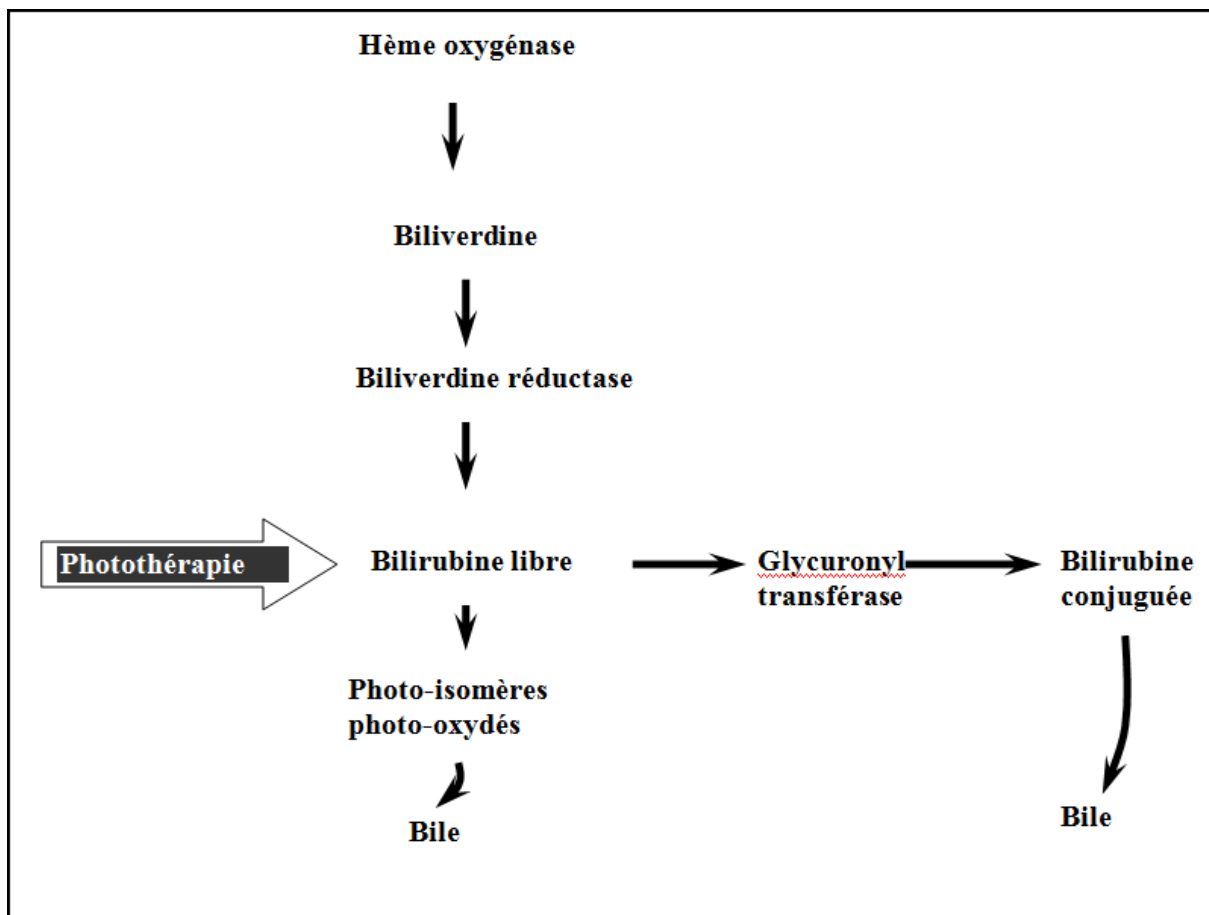


Figure N°36 : Mécanisme d'action de la photothérapie [94]

1.2 Facteurs influençant l'efficacité

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

- La rapidité d'altération de la bilirubine par la photothérapie.
- Du transport des photocomposés hydrosolubles de la peau vers la circulation sanguine.
- De l'excrétion de ces composés par le foie et par le rein [92].
- Cette élimination de la bilirubine dépendra de plusieurs paramètres techniques :
 - Des qualités spectrales de la lumière délivrée (longueur d'onde) ;
 - De l'intensité de la lumière ;
 - De la surface corporelle exposée ;
 - De l'épaisseur et de la pigmentation de la peau ;
 - Du taux de bilirubine ;
 - De la durée d'exposition ;
 - De la cause de l'hyper bilirubinémie ;
 - De la distance entre l'enfant et la source lumineuse (une distance de 20 à 30 cm entre la source lumineuse et l'enfant est recommandée).

L'efficacité de la photothérapie augmente en fonction de l'intensité lumineuse, jusqu'à un point de saturation situé aux alentours de $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. L'intensité lumineuse diminue avec l'augmentation de la distance entre la source lumineuse et la peau de l'enfant [94].

Les longueurs d'ondes habituellement utilisées sont dans le spectre du bleu, comprises entre 420 et 480 nm [94].

Les systèmes à fibre optique ont une puissance de spectre qui est inférieure à celle des systèmes traditionnels.

L'efficacité de la photothérapie est proportionnelle à la surface cutanée exposée. Cela a conduit à développer une technique de photothérapie dite intensive visant à obtenir le maximum d'intensité lumineuse sur la plus grande surface corporelle possible [94]. La distance entre les lampes et le corps de l'enfant doit être minimale (< 50 cm), mais suffisante pour le confort et les soins aux enfants (20 à 30 cm). La surface cutanée exposée doit être maximale en protégeant les yeux et le bassin.

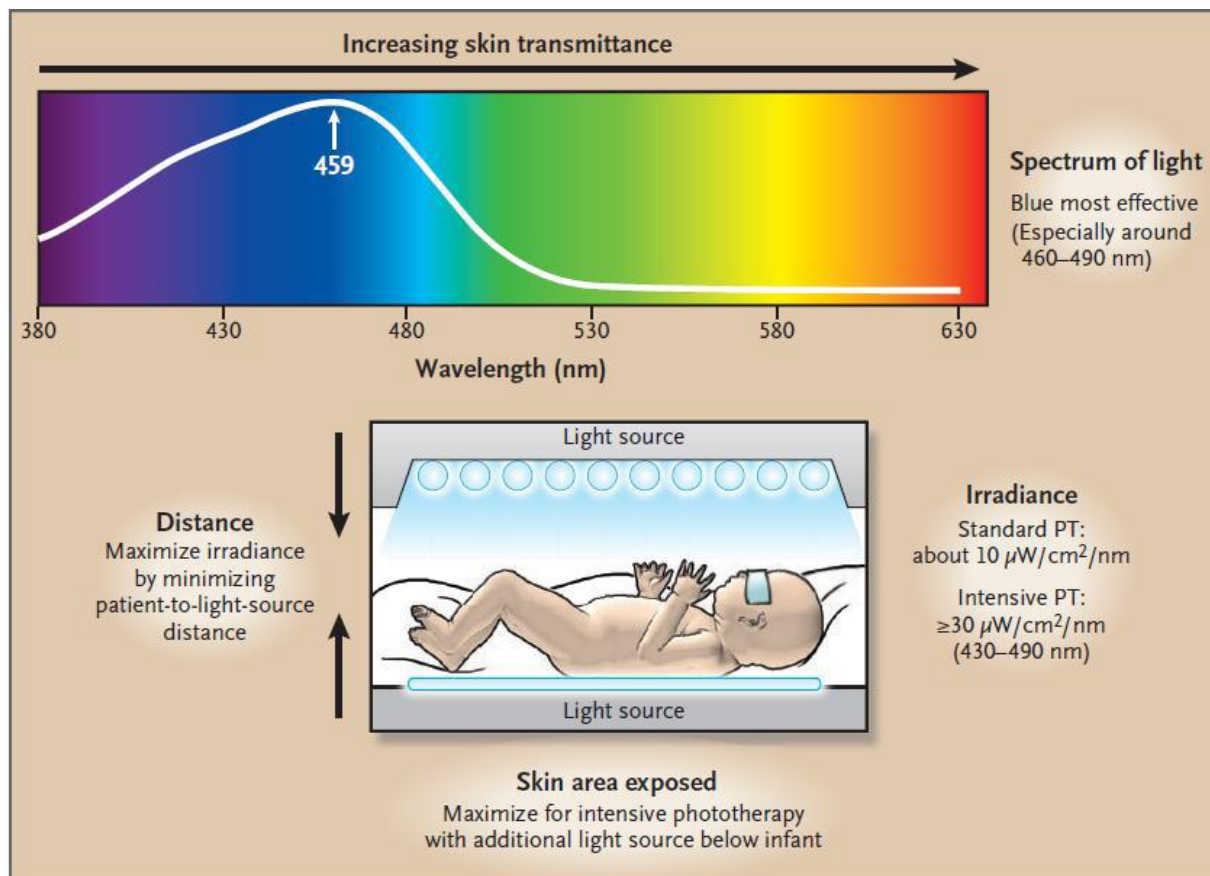


Figure N°37 : Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie [95].

1.3 Méthodes : [94]

On distingue deux méthodes de photothérapie :

1.3.1 Photothérapie conventionnelle :

Dans un lit ou une couveuse avec un « éclairage énergétique » de 2 à 3 mW/cm² ou une « irradiance » de 8–10 W/cm² par nm. Toutes les maternités et services de néonatalogie doivent posséder un tel équipement. 9 malades dans notre série ont nécessité une photothérapie conventionnelle précédant une exsanguino-transfusion.

1.3.2 Photothérapie intensive :

Ensemble de lampes dans la zone bleue du spectre solaire administré sur l'ensemble du corps (360°) « d'éclairage énergétique » > 3 mW/cm² ou une « irradiance » > 30 W/cm² par nm. Elle permet de baisser le taux de bilirubine totale de 20 % en moyenne en 4 heures. Son efficacité permet de limiter le recours à l'EST en cas d'hémolyse sévère.

La photothérapie intensive a constitué le traitement de première intention chez presque la totalité des malades inclus dans notre étude.

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



Figure N°38 : Appareil de photothérapie intensive

1.4 Indications

Les indications de photothérapie sont posées selon les courbes de référence [26] et doivent prendre en compte les facteurs de risque de neurotoxicité tels que l'hémolyse, le déficit en G6PD, l'asphyxie, le sepsis, l'acidose, l'hypo albuminémie, la présence de signes d'encéphalopathie aiguë et l'âge gestationnel [26].

La photothérapie intensive est indiquée en première intention en cas d'HB précoce ou sévère (proche du seuil d'EST), en cas d'ictère hémolytique et particulièrement l'IFME ou en relais d'une photothérapie conventionnelle si la diminution de la bilirubinémie s'avère trop modérée [70].

Un essai clinique réalisé en 2009 sur 2 groupes présentant un ictère intense montre que la triple photothérapie n'apporte pas de bénéfice par rapport à la double photothérapie sur la réduction de la BT et la durée d'hospitalisation [96]. Dans notre étude 14 cas (11%) ont bénéficié de 3 séances de photothérapie intensive.

La photothérapie intensive peut produire une décroissance de bilirubinémie de 30 à 40% par rapport à la bilirubinémie initiale au cours des 24 heures suivant le début de la photothérapie, la décroissance étant maximale au cours des 4 à 6 premières heures [26].

L'arrêt de la photothérapie est décidé selon la bilirubinémie obtenue mais dépend aussi de l'âge auquel la photothérapie a été initiée et de la cause de l'HB [97].

1.5 Complications

Le traitement par photothérapie peut entraîner des complications :

- Une hyperthermie et une déshydratation peuvent survenir. Le risque est variable selon le type de source lumineuse, l'âge gestationnel du NN et de son alimentation. Une surveillance régulière de la température est nécessaire. Une alimentation efficace est indispensable, vérifiée notamment lors d'un allaitement maternel.
- Une protection oculaire sous forme de lunettes doit être utilisée afin de prévenir la survenue d'une kératite ou d'éventuelles lésions rétinienne [98].
- Un monitoring cardio-respiratoire est obligatoire lors des séances de photothérapie pour le risque de mort subite. Les principaux mécanismes évoqués lors de la survenue de ces accidents de morts subites néonatales sont l'hyperthermie ainsi que l'apnée obstructive par déplacement des protections oculaires [99].
- Conséquences gonadiques : une couche est nécessaire en la pliant pour diminuer la surface non exposée [100].
- Le risque mutagène est possible. On observe une augmentation des lésions de l'ADN des lymphocytes en rapport avec une augmentation de la durée d'exposition à la photothérapie [102], cependant aucune conséquence chez les NN n'a été décrite depuis l'utilisation de la photothérapie [92].
- Le baby bronze syndrome est très rare et ne concerne que les enfants présentant un ictère à bilirubine conjuguée. Il est dû à la présence dans le sang de polymères provenant de la photo-oxydation et donne une coloration cutanée brune chez le NN, persistant plusieurs mois et impose l'arrêt de la photothérapie [98].

1.6 Arrêt de la photothérapie :

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

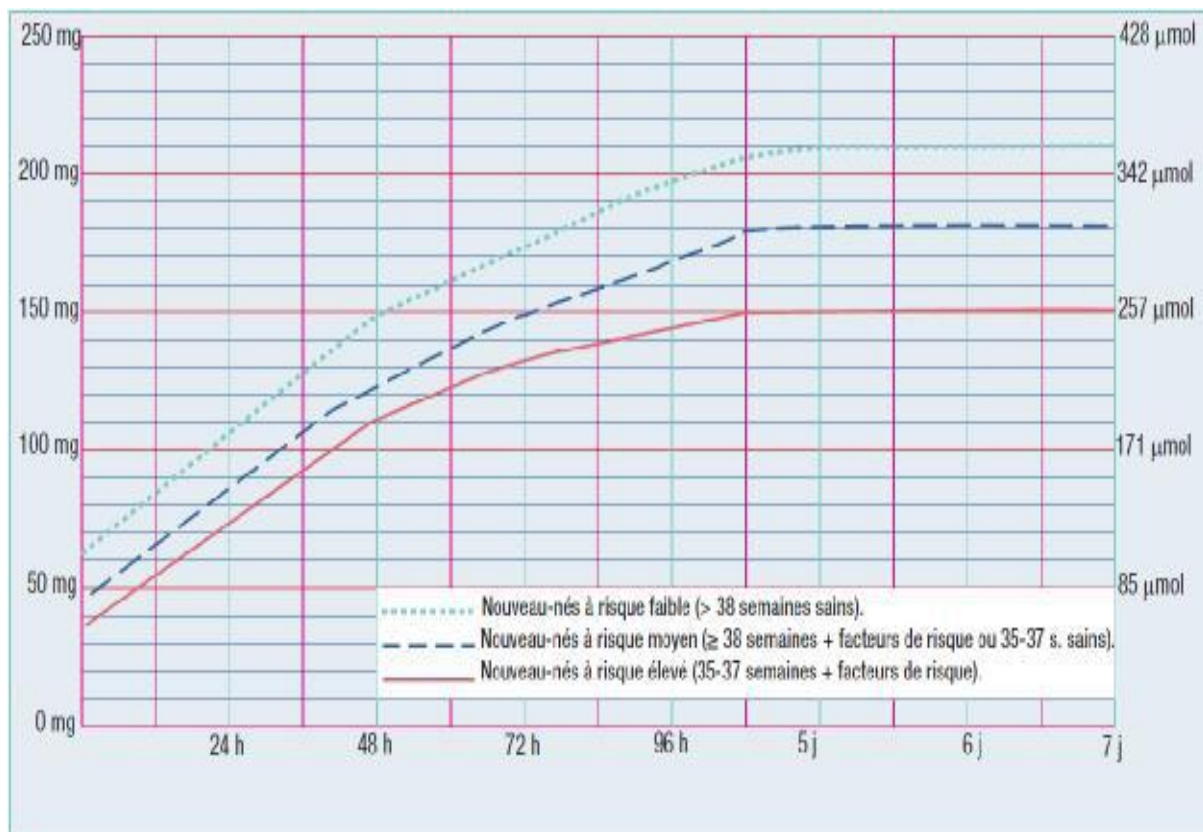


Figure N°39 : Les indications de la photothérapie intensive [26].

2. Exsanguino-transfusion

Le traitement de référence en cas d'échec de la photothérapie reste l'EST actuellement. Elle a été réalisée chez 26 nouveau-nés dans notre étude soit 22 %.

2.1 Mécanisme d'action

Son but est de soustraire des globules rouges recouverts d'anticorps immuns et de soustraire les anticorps immuns, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie. Cette technique remplace le sang du malade par un sang provenant d'un ou plusieurs donneurs, par soustractions et injections successives de petits volumes de sang dans la veine ombilicale.

Les modalités de réalisation sont bien définies : le sang total ou reconstitué à partir de CGR conservés moins de 3 à 5 jours et de plasma frais congelé peut être utilisé. Il est recommandé (circulaire de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) de 2002 [104]) de recourir à des concentrés de globules rouges de groupe sanguin et de phénotype compatibles avec les groupes sanguins du NN et de sa mère, phénotypes Rh-KELL, CMV négatifs, déleucocytés et irradiés. Le plasma frais utilisé est solidarisé (provenant du même donneur) ou à défaut, sécurisé, du groupe AB. Le volume d'échange doit être égal à 2 à 2,5 fois le volume sanguin total de l'enfant. La volémie du NN étant habituellement considérée de 80 ml/kg. On effectue des cycles successifs avec des échanges de 3 à 5 ml/kg ; ces échanges doivent être effectués lentement. Au cours de sa réalisation, il est nécessaire d'injecter du gluconate de calcium régulièrement afin d'éviter l'hypocalcémie. La première soustraction permet la réalisation d'examens biologiques. L'exsanguino-transfusion se termine toujours par une injection de sang [105].

2.2 Efficacité

Cette technique permettrait de faire baisser le taux de bilirubine totale de 50% rapidement lors d'un échange de deux masses sanguines [106].

2.3 Indications

Ce traitement est de moins en moins utilisé devant les progrès de la photothérapie en particulier avec les dispositifs avec lampes intensives de type tunnel. Le recours à l'EST est indiqué lorsque le taux de bilirubine est très élevé, dépassant les seuils de traitements. En pratique, L'AAP a réactualisé des courbes de traitement en 2004. Ces courbes définissent un seuil de traitement par EST. En fonction du contexte clinique et de l'âge de l'enfant comprenant les principaux facteurs de risques de gravité de l'ictère (âge gestationnel faible, l'âge post-natal de l'enfant, déficit en G6PD, incompatibilités fœto-maternelles, troubles de vigilance, acidose, instabilité thermique, infection, signes d'atteinte neurologique) trois principaux seuils sont définis [26].

2.4 Effets secondaires éventuels:

Depuis l'avènement de la photothérapie intensive, la pratique de l'exsanguino- transfusion est devenue rare. Ses risques de mortalité et de morbidité sont donc difficiles à quantifier :

- Risque de septicémie ou d'abcès de la paroi par l'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 thromboembolique surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale dû à l'utilisation de cathéters artériels à demeure.

- L'introduction accidentelle de cathéter au niveau du foie peut être responsable d'une nécrose hépatique et d'une entérocolite ulcéro-nécrotique.

-Episode bénins d'apnée et de bradycardie à la suite de l'injection de gluconate de sodium.

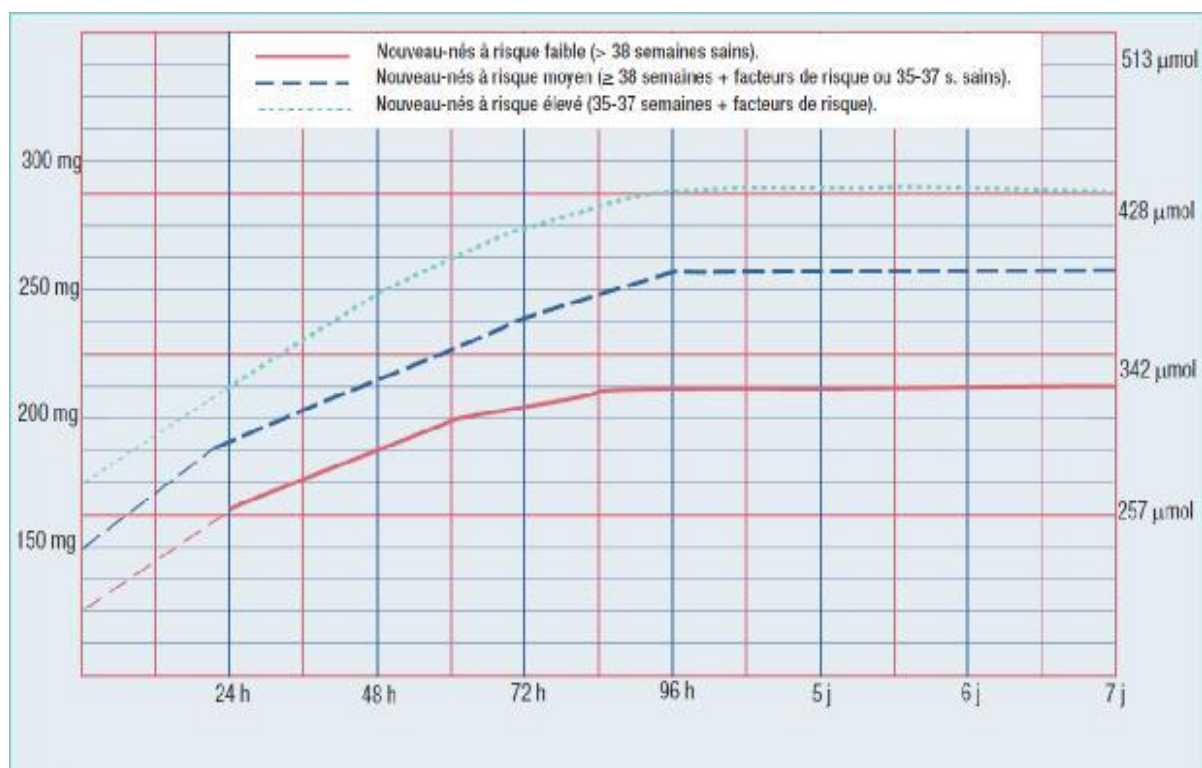


Figure N°40 : les indications de l'exsanguino-transfusion [26].

3. Perfusion d'albumine.

Plusieurs auteurs français [70, 107] contrairement aux recommandations américaines, conseillent l'administration de perfusion d'albumine en association à la photothérapie intensive dans le traitement de l'ictère sévère. On utilise de l'albumine à 20% diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5% à la dose de 1 à 1,5g/kg.

L'albumine est utilisée en cas d'hyper bilirubinémie sévère, persistante malgré le traitement par photothérapie intensive. Une diminution rapide et précoce de la bilirubine non conjuguée et non liée est retrouvée [105].

Une étude sur l'utilisation de l'albumine à la dose de 1 g/kg chez des NN hyper-bilirubinémiques, une heure avant la réalisation d'une EST, montre une diminution significative du taux de bilirubine totale sérique à 6 et 24h post-EST. Une réduction de la durée de photothérapie est également constatée chez ces NN ayant reçus une perfusion d'albumine avant leur EST [107].

4. Mesoporphyrines

Le traitement par mesoporphyrines exerce une action inhibitrice sur l'enzyme clé de la dégradation de l'hème. La similitude de structure entre la mesoporphyrine et l'hème conduit à une liaison irréversible bloquant le cycle de catalyse de l'hème [108,109]. Ce traitement est non utilisé en raison d'une insuffisance de renseignements sur les effets secondaires à long terme, il est actuellement interdit en France et aux USA. Certaines études suggèrent un effet photo sensibilisant des mesoporphyrines [111] à court terme. Une étude sur 517 NN ayant reçu ce traitement ne retrouve pas d'effet secondaire à 3 et 18 mois. Une efficacité des mesoporphyrines sur la réduction du pic plasmatique de bilirubine est retrouvée [108]. D'autres études sont nécessaires avant une utilisation en pratique courante.

5. Phénobarbital

Le phénobarbital augmente la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine. Mais étant donné ces effets secondaires, il semble ne plus avoir sa place dans le traitement de l'ictère en maternité [26].

6. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (Ig IV)

Les Ig IV conjuguées à la photothérapie sont efficaces dans la prise en charge des ictères sévères du nouveau-né liés à une incompatibilité érythrocytaire. Leur tolérance est excellente. Plusieurs travaux ont montré qu'elles réduisaient la nécessité du recours à l'EST, la durée de photothérapie et d'hospitalisation. Les données concernant l'accroissement du risque nécessaire de transfusion tardive qu'elles engendreraient sont controversées [112].

Les Ig IV associées à la PT permettent une réduction du recours à l'EST et de la durée de PT. Elles sont bien tolérées et peuvent être un adjuvant thérapeutique dans l'ictère néonatal sévère par IFME ABO [71].

7. Traitement de l'anémie associée

Les seuils transfusionnels sont différents de ceux habituels et tiennent compte de différents facteurs : le taux d'hémoglobine et l'hématocrite selon l'âge gestationnel, l'existence de signes de régénération médullaire, de la rapidité d'installation de l'anémie, des signes de mauvaise tolérance, des pathologies ou facteurs de risque associés (détresse respiratoire, prématurité...).

Selon les recommandations de l'Agence nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Sante (ANAES) et l'AFSSAPS, il n'y a pas d'indication transfusionnelle si le taux d'Hb est $> 12\text{g/dl}$ initialement puis $> 10\text{ g/dl}$ pendant les deux premières semaines de vie. En dehors de pathologies aiguës, le seuil est fixé à $7\text{--}8\text{ g/dl}$ ou hématocrite à $22\text{--}24\%$ si la réticulocytose est $< 100\,000/\text{mm}^3$. Il y a une indication à transfuser s'il y a une perte brutale de 10% du volume circulant [104].

X. Devenir de l'ictère néonatal intense

Les complications neurologiques les plus invalidantes dans l'ictère nucléaire sont auditives et motrices. Les séquelles auditives sont presque exclusivement une neuropathie auditive. Les séquelles motrices impliquent principalement des anomalies du tonus, qu'on appelle la dystonie.

L'hyper-bilirubinémie néonatale sévère est une cause fréquente de perte auditive neurosensorielle (surdité de perception) et de neuropathie auditive (NA) [127-130]. Si l'hyper-bilirubinémie néonatale n'est pas contrôlée, elle peut conduire à l'encéphalopathie bilirubinique, ou à la mort néonatale. En outre, les nourrissons qui échappent à la mort néonatale sont à risque élevé de séquelles neurologiques, qui peuvent se manifester par la paralysie cérébrale, l'épilepsie, la surdité de perception, ou déficits cognitifs [131-135].

Il est bien décrit que les nouveau-nés avec hyper-bilirubinémie intense présentant une encéphalopathie bilirubinique aiguë dans la période néonatale sont à risque accru de développer des séquelles neurologiques [115,116].

Cependant, il reste controversé si les nourrissons atteints d'hyper-bilirubinémie intense présentant peu ou pas de symptômes neurologiques à l'admission peuvent développer ou non des lésions cérébrales plus subtiles, provoquant des anomalies du développement [113, 114,117-126].

Les résultats du registre américain d'ictère nucléaire ont déclaré que les signes cliniques de l'encéphalopathie bilirubinique aiguë peuvent être absents chez les nouveau-nés qui développent plus tard une encéphalopathie chronique [137].

1. Classification de l'ictère nucléaire selon la localisation [50]

S.M. Shapiro avait proposé une classification des séquelles de l'encéphalopathie bilirubinique aiguë en fonction de la localisation de l'atteinte ainsi que son intensité.

1.1 Ictère nucléaire classique :

L'ictère nucléaire classique se réfère à des personnes ayant la triade classique ou tétrade composée de : la neuropathie auditive (la surdité ou la perte d'audition), les symptômes moteurs (la dystonie ou athétose), les parésies oculomotrices, et la dysplasie de l'émail dentaire.

1.2 Ictère nucléaire avec prédominance motrice

Il s'agit de personnes ayant principalement des symptômes moteurs avec des symptômes auditifs minimes. Les séquelles motrices comme la dystonie peuvent être liées à des lésions sélectives dans le globulus pallidus externe (GPE), le globulus pallidus interne (GPI) et le noyau sous thalamique (STN). Toutefois, une coordination anormale et une hypotonie peuvent être liées à des lésions neuropathologiques sélectives dans le cervelet, en particulier dans la couche des cellules de Purkinje du cervelet, qui sont trop petites pour être vues à l'IRM. De même, les lésions des noyaux du tronc cérébral sont trop petites pour être vues sur l'IRM classique.

1.3 Ictère nucléaire avec prédominance des séquelles auditives

Il s'agit de personnes avec des symptômes principalement auditifs, soit une perte auditive ou surdité avec symptômes moteurs relativement minimes. Pratiquement tous les patients vus par l'auteur avec une neuropathie auditive secondaire à l'hyper-bilirubinémie néonatale ont eu des anomalies de tonus ou de mouvement, bien que la constatation soit parfois difficile.

1.4 Dysfonctionnement neurologique subtile induit par la bilirubine : **bilirubin induced neurological damage (BIND)**

Cette entité se réfère à des anomalies du développement neurologique sans résultats classiques de l'ictère nucléaire qui, après une évaluation minutieuse, semblent être en raison de la neurotoxicité la bilirubine. Ceux-ci peuvent inclure des troubles de l'intégration sensorielle et sensorio-motrice, de l'audition centrale, de la coordination et du tonus musculaire.

2. Classification des séquelles en fonction de leurs sévérités [50]

La gravité de l'ictère nucléaire varie largement de légère à sévère chez les enfants et les adultes. Les individus touchés légèrement n'ont pas d'handicap, mais peuvent avoir d'importants problèmes d'apprentissage, des troubles de mouvement en particulier dans des conditions stressantes, et des crampes musculaires occasionnelles.

Les personnes touchées modérément ont une dystonie plus importante, peut-être avec des mouvements athétoïdes, mais éventuellement sont en mesure de parler avec assez de clarté, se nourrir, et de marcher sans aide mais maladroitement et avec mauvaise stabilité.

Les personnes gravement touchées ont une dystonie plus invalidante, soit ne peuvent marcher qu'avec aide, ou pour des périodes limitées avec grande difficulté. Leur discours est dysarthrique et difficilement compréhensible.

Les personnes profondément touchées sont toujours en fauteuil roulant, ne parlent pas ou ne parlent que très difficilement. Ils ont une dysfonction auditive ou une surdité sévère, et ont une dystonie souvent avec des crampes musculaires douloureuses fréquentes ou constantes. La gravité de l'handicap peut peu changer avec l'âge et la maturation, mais pas de façon spectaculaire.

La sévérité des symptômes auditifs varie de problèmes de perception auditive légère à la surdité profonde, et peut corrélérer ou pas avec la sévérité des symptômes neuromoteurs.

Des problèmes d'élocution expressive sont généralement secondaires à des anomalies de la fonction auditive ou à un handicap moteur. Théoriquement, le traitement précoce de neuropathie auditive grave ou de la surdité avec un implant cochléaire et programmes éducatifs peut préserver le langage.

Selon nos résultats et en se basant sur cette classification de sévérité, nous pouvons conclure que 3 nourrissons sont profondément touchés par l'ictère nucléaire, un nourrisson présente des signes d'ictère nucléaire sévère, un nourrisson est modérément touché, et 4 nourrissons ont des séquelles neurologiques légères.

3. Devenir de l'encéphalopathie bilirubinique chronique

3.1 Prévision du devenir de l'ictère nucléaire :

Il n'y a pas de données de littérature qui permettent de dire si l'histoire, l'examen ou les résultats biologiques peuvent prédire la gravité des séquelles. Certes, selon S.M. Shapiro une exposition excessive à une hyper-bilirubinémie sévère avec une encéphalopathie bilirubinique aiguë, et des anomalies des PEA et d'IRM, peuvent prédire le devenir des nouveau-nés avec HB néonatale sévère [50].

Il existe des preuves préliminaires d'une corrélation de la sévérité de l'hyper-bilirubinémie néonatale et du développement neurologique, ainsi que la sévérité des séquelles de l'HB néonatale à l'âge d'exposition [136].

Shapiro avait remarqué que les enfants qui ont un ictère nucléaire avec prédominance des séquelles auditives, étaient plus prématurés et avaient une BST à des niveaux les plus élevés que ceux avec ictère nucléaire classique, ou ictère nucléaire classique et moteur combinés [50]. La plupart des cas d'ictère nucléaire

avec prédominance auditive étaient à 34SA avec des niveaux de BST de pointe de 240 mg /l [50].

3.2 Neuropathie auditive :

Il ya plusieurs preuves qui suggèrent que le système nerveux auditif est le système nerveux le plus sensible à la toxicité de la bilirubine chez les nouveau-nés [138].une étude suggère que les troubles du spectre de la neuropathie auditive peuvent être vu en l'absence de manifestations cliniques de l'encéphalopathie bilirubinique aiguë [67].

Par conséquent, l'évaluation des troubles du spectre de la neuropathie auditive peut être nécessaire chez tous les nouveau-nés admis avec ictère grave, même en l'absence de manifestations cliniques de l'encéphalopathie bilirubinique aiguë pour l'évaluation de la neurotoxicité induite par la bilirubine. Bien que le – joint committee on infant hearing –JCIH recommande l'évaluation auditive pour les nourrissons qui ont des concentrations totales de bilirubine sérique qui répondent aux critères d'exsanguino-transfusion [139]. Cependant, plusieurs études ont montré que la bilirubine sérique totale est un mauvais prédicteur de la neurotoxicité induite par la bilirubine, à court et à long terme [140–142].De ce fait, Il est possible que les nourrissons avec un taux BST inférieurs à ceux indiquant une exsanguino-transfusion peuvent développer une neuropathie auditive [67].

En attendant des preuves supplémentaires d'un niveau de sécurité de bilirubine sérique totale pouvant induire une toxicité auditive, il peut être plus prudent d'utiliser une concentration totale de la bilirubine sérique de 200mg/l, et/ou de la concentration totale de la bilirubine sérique à laquelle une exsanguino-transfusion peut être indiquée comme une limite pour l'évaluation auditive complète [67,164].

Une étude récente a dévoilé une fréquence élevée de surdité de perception et d'anomalies du développement neurologique chez les enfants atteints d'HB néonatale traités par EST ou ayant des anomalies neurologiques à l'admission, cependant, aucun cas de neuropathie auditive n'a été observé. La fréquence de la surdité de perception chez les enfants ayant des antécédents d'HB traités dans un hôpital de niveau 3 à Mexico était élevée (15%) [144].

Une revue récente de la littérature sur le risque auditif de l'hyperbilirubinémie a conclu que de grandes anomalies auditives ont été observées avec l'augmentation des taux de la bilirubine sérique, que le traitement de l'hyperbilirubinémie conduit à une diminution considérable de l'incidence de la perte auditive, et que les PEA devraient faire partie du bilan du nouveau-né avec des niveaux élevés de bilirubine sérique après traitement [145].

Cependant, il semble qu'il n'y ait pas de relation claire et directe entre les niveaux de bilirubine sérique et des seuils d'audition. Par conséquent, les seuils d'audition et les troubles du système auditif ne peuvent être estimés uniquement sur la base des taux de bilirubines maximales à la naissance [146].

Dans notre série, des potentiels évoqués auditifs sont demandés chez les nourrissons revus en consultations avec retard de langage, ou troubles auditifs remarqués par les parents, et chez les nouveau-nés avec symptômes neurologiques à l'admission ou ayant bénéficiés d'EST. Seulement 14 PEA ont pu être réalisés, 6 sont normaux et 8 sont pathologiques allant d'une surdité légère unilatérale à une cophose.

3.3 Devenir neurocomportemental des nouveau-nés avec HB néonatale intense [143]

La gravité des effets de l'hyper-bilirubinémie ont surtout été étudiés dans des études de suivi relativement courtes allant jusqu'à l'âge de l'école, où l'HB néonatale semble être relativement légère à modérée, sinon totalement, bénigne. Cependant, il existe toujours une controverse sur les risques pour les troubles du développement neurologique à plus long terme.

Dans une étude norvégienne, sur 46 sujets de sexe M appelés à 18 ans, 39 cas avaient une moyenne des scores d'intelligence comparables au groupe de contrôle, mais sept sujets ayant une hyper-bilirubinémie plus grave avaient des scores d'intelligence significativement plus faibles que la moyenne nationale [147].

L'étude du Danemark, où aucune association n'a été observée entre les niveaux les plus élevés de la bilirubine et le risque de développer des complications neuropsychiatriques. Il y avait cependant une plus grande proportion d'hommes trouvés inaptes au service militaire dans le groupe HB [148].

Ces études se sont principalement appuyés sur les données des tests d'intelligence QI et offrent des informations limités sur le devenir. Les scores d'intelligence sont souvent insensibles au dysfonctionnement exécutif, aux déficits d'apprentissage et aux troubles affectifs [149]. Une association entre l'ictère néonatal et les anomalies neurologiques du développement, par exemple, le trouble d'attention et l'hyperactivité (TDAH) [150], a été suggérée mais non prouvée [151].

Jangaard, Maimburg et al [151 ; 152] ont remarqué qu'il existe une association entre l'HB et l'autisme et d'autres troubles du développement psychologique.

Dans une cohorte nationale du Danemark, les enfants nés à terme exposés à l'ictère néonatal avaient 56% à 88% de risques de troubles du développement psychologique, par rapport aux enfants non exposés à l'HB néonatale [152].

Contrairement aux études qui ont conclu que les complications de l'HB dans l'enfance disparaissent à l'âge adulte [77 ; 153 ; 154 ; 155] .Une étude récente à étudier les conséquences à long terme de l'hyper-bilirubinémie néonatale de la naissance jusqu'à l'âge de 30 ans. Pour exclure les effets confondants de la naissance prématurée, ils ont inclus seulement les nouveau-nés $\geq 2,500$ g poids de naissance et ≥ 37 SA avec (HB>200mg/l).Ils ont conclu que l'HB néonatale est une cause reconnue de problèmes neurocomportementaux à l'âge adulte, suffisamment sévères pour avoir un effet négatif sur le travail et la vie [143].

Une étude danoise a remarquée qu'aucune association n'existe entre l'HB néonatale et le développement global des enfants de 1 à 5 ans, qui dans la période néonatale avaient une BST à 250 mg /L sans ou avec des symptômes neurologiques mineurs [75].

Dans la présente étude, nous nous sommes basés sur les données de l'examen neurologique de l'enfant pour évaluer les séquelles de l'HB néonatale sur le développement neurologique et comportemental. Sur les 66 enfants revus en consultation seulement 9 avaient un développement psychomoteur anormal allant d'un simple retard d'acquisition à un retard global et sévère du développement, dont 5 ont des séquelles neurologiques de degrés divers de sévérité, et 3 entre eux ont une surdité et une hypoplasie de l'email. On note que ces 5 enfants ont tous reçus une PTI et seulement un qui a bénéficié de l'EST, et que leur taux moyen de bilirubine total était de 275 ± 50 mg/l.

RECOMMENDATIONS

Selon les résultats de notre étude qui montre que l'incompatibilité materno-fœtale prédomine les étiologies de l'ictère néonatal intense, on préconise la réalisation systématique d'un groupage ABO-RH chez toute femme en pré-conceptionnel, ceci constitue une arme préventive essentielle, ainsi qu'un dépistage de l'ictère intense chez tous les nouveau-nés inclus dans le groupe à risque.

Ce groupe à risque contient les éléments suivants :

Chez la mère :

- Primigestité.
- Accouchement instrumental par ventouse ou forceps.
- ATCD d'avortement ou de mort néonatale.

Chez le nouveau-né :

- ATCD d'ictère dans la fratrie avec recours à la photothérapie.
- Prématuro
- Poids de naissance faible
- BNC toujours élevé après début du traitement

Pour la prévention de l'ictère nucléaire nous avons proposé ces recommandations :

- Généralisation du groupage ABO–RH chez toutes les mères en préconceptionnel ;
- suivre de près Les nourrissons allaités au sein, les soutenir de manière efficace, et les évaluer de façon appropriée ;
- Assurer une évaluation systématique du risque d'hyper–bilirubinémie sévère chez un nouveau-né ;
- Organiser un suivi adapté en fonction de l'âge de sortie de la maternité et de l'évaluation du risque d'ictère sévère ;
- Sensibilisation du personnel des maternités de l'intérêt du dépistage précoce de l'ictère ;
- Sensibilisation des parents et du grand public sur la gravité de l'ictère néonatal et de l'intérêt d'un traitement précoce.

CONCLUSION

L'hyper-bilirubinémie (à bilirubinémie libre) est un phénomène fréquent et transitoire de la période néonatale. Pourtant, cette hyper-bilirubinémie, surtout lorsqu'elle est associée à des cofacteurs de morbidité, peut présenter une toxicité neurologique dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire.

Les ictères néonataux intenses sont fréquents dans notre contexte et restent en grande partie d'origine hémolytique soit par incompatibilité ABO ou rhésus ou autres causes d'hémolyse néonatale.

L'évolution vers les sorties de plus en plus précoce de la maternité entraîne une résurgence du risque neurologique. Ce risque neurologique nous incite à accorder plus d'intérêt à cette pathologie. Ainsi, on ne peut qu'insister sur une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, un dépistage précoce des nouveau-nés à risque de développer un ictère sévère, une utilisation judicieuse des moyens thérapeutiques et une éducation sanitaire des parents afin d'assurer une prise en charge optimale de ces nouveau-nés.

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

L'évaluation pour chaque nouveau-né du risque d'hyper-bilirubinémie prenant en compte ses facteurs de risque, l'étiologie éventuelle (allo-immunisations, déficit en G6PD), la cinétique de la bilirubine pendant le séjour en maternité et au moment de la sortie, conditionne le suivi. Ce dépistage rationalisé avec utilisation adéquate de la photothérapie devrait permettre d'éviter les hyper-bilirubinémies sévères.

RESUME

L'ictère en période néonatale est une pathologie extrêmement fréquente. Cette affection est habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère intense, le nouveau-né peut être exposé à des complications neurologiques redoutables responsables de séquelles définitives, du fait de la neurotoxicité de la bilirubine libre.

Notre travail consiste à étudier le devenir des nouveau-nés qui avaient fait un ictère néonatal intense, en analysant le développement psychomoteur et en cherchant les complications neurosensorielles qui constituent l'évolution la plus redoutable de l'hyperbilirubinémie intense.

En analysant les dossiers de 127 nouveau-nés qui présentaient un ictère intense avec un taux de BT ≥ 180 mg/l, et hospitalisés au service de Néonatalogie et de Réanimation du 1^{er} janvier 2011 au fin décembre 2012. L'ictère intense constituait 36% de la totalité des ictères néonataux durant cette période, avec une prédominance masculine (sexe ratio de 1,8). La moyenne d'âge était de 3 jours, et les signes neurologiques étaient présents chez 18% des nouveau-nés.

L'ictère débutait dans les trois premiers jours de vie chez 86,5% des nouveau-nés et se traduisait par une hyperbilirubinémie moyenne de 232 mg/L, associé à une anémie dans 20% des cas et à une thrombopénie dans 15% des cas.

Les étiologies étaient dominées par l'incompatibilité ABO qui ont représenté 24,6% des étiologies, suivies par l'incompatibilité rhésus dans 21,4% des cas. L'ictère était d'origine indéterminée dans 35% des cas.

Le traitement se basait essentiellement sur la photothérapie intensive, alors que le recours à l'exsanguino-transfusion était dans 26 cas soit chez 20% des malades.

L'évolution favorable clinique et biologique a été la règle chez la majorité des cas.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature, compte tenue des différences des critères d'inclusion entre les études, a mis en évidence une différence dans la voie d'accouchement marquée par une fréquence relativement élevée de césarienne et une fréquence moins importante des d'accouchements instrumentaux, ainsi qu'une fréquence toujours élevée d'incompatibilité materno-fœtale.

Dans la présente étude, notre objectif était d'étudier le devenir des nouveau-nés avec ictère intense à la recherche de séquelles neurologiques et sensorielles de l'ictère nucléaire. Sur les 66 enfants revus en consultation seulement 9 avaient un développement psychomoteur anormal allant d'un simple retard d'acquisition à un retard global et sévère du développement, dont 5 ont des séquelles neurologiques de degrés divers de sévérité, et 3 parmi eux ont une surdité et une hypoplasie de l'email. On note que ces 5 enfants ont tous reçus une PTI et seulement un qui a bénéficié de l'EST, et que leur taux moyen de bilirubine total était de $275 \pm 50\text{mg/l}$.

Des PEA sont réalisés chez 14 nourrissons, revenants normaux dans 6 cas et pathologiques dans 8 cas dont 3 nourrissons avaient une surdité profonde.

L'analyse des données anamnestiques, cliniques, paracliniques, étiologiques et thérapeutiques des nouveau-nés, nous a permis d'observer que le devenir des nouveau-nés atteints d'hyper-bilirubinémie intense est lié à plusieurs facteurs :

- L'âge gestationnel du nouveau-né ;
- Le poids de naissance ;
- L'antécédent d'ictère néonatal dans la fratrie avec recours à la photothérapie ;
- L'âge du début de l'ictère ;
- La présence de signes neurologiques à la phase aiguë ;
- L'étiologie de l'ictère (l'incompatibilité ABO, rhésus) ;
- Taux de BNC;

SUMMARY

Jaundice in the neonatal period is an extremely common condition. This condition is usually benign and resolved spontaneously. However, in case of intense jaundice, the newborn may be exposed to dangerous neurological complications responsible for permanent damage, due to the neurotoxicity of free bilirubin.

Our work consists in studying the outcome of newborns who had an intense neonatal jaundice, analyzing psychomotor development and seeking neurosensory complications which are the most redoubtable evolution of the intensive hyperbilirubinemia.

By analyzing the records of 127 infants who present with severe jaundice levels of $BT \geq 180 \text{ mg / l}$ and hospitalized at neonatal unit from 01/01/2011 to 31/12/2012, it was found that they constituted 36% of neonatal jaundice with a male predominance (sex ratio 1.8), the average age is around 3 days and the paucity of clinical signs in admission with 18% newborns signs. Jaundice began in the first three days of life for 86.5% of newborns and resulted in a hyperbilirubinemia mean of 232 mg / L, associated with anemia in 20% of the cases and thrombocytopenia in 15% cases.

The causes were dominated by ABO incompatibility which affects 24.6% of newborns followed by Rh incompatibility (21.4%). Jaundice remained of unknown origin in 35% of cases.

The treatment was essentially based on intensive phototherapy, while the use of exchange transfusion in 26 cases was 20 %.

Clinical and biological favorable evolution was the rule in the majority of cases.

Comparing our results with the literature data, considering the differences of inclusion criteria between studies, we highlighted a difference in the mode of delivery characterized by a relatively high frequency of caesarean section and a lower frequency of instrumental deliveries.

In this study, our aim was to study the outcome of newborns with severe jaundice in search of neurological and sensory sequelae of kernicterus. We have noticed that nine infants had psychomotor delay, 5 infants with neurological signs for kernicterus among the 66 infants reviewed in the daily hospital and treated all by intensive phototherapy, while only one case benefited from exchange transfusion.¹⁴ PEA have been realized, 6 normal and 8 PEA pathological were ranging from a unilateral mild hearing loss to cophosis.

Analyzing newborns anamnestic, clinical, paraclinical, etiologic and therapeutic data, we noticed that the becoming of newborns suffering from severe hyperbilirubinemia is related to several factors:

- The gestational age of the newborn;
- Birth weight;
- The history of neonatal jaundice in siblings with use of phototherapy;
- The age of onset of jaundice;
- The presence of neurological signs during the acute phase;
- The etiology of jaundice (ABO incompatibility, Rhesus incompatibility)
- BNC rate ;

ملخص

يعد اليرقان خلال فترة ما بعد الولادة حالة جد شائعة، إلا أنه يعتبر عابرا و محمودا يمكن أن يختفي و يندثر لنفسه دون أي تدخل طبي. مع هذا و في حالة اليرقان الشديد يمكن أن يعرض الأطفال حديثي الولادة لمضاعفات عصبية جد معقدة، هذه الأخيرة تعتبر مسؤولة عن أضرار مزمنة و ذلك بسبب السمية العصبية للبيليروبين.

يتطرق هذا البحث لدراسة مصير الرضع الذين أصيبوا باليرقان الوليدي الشديد و تحليل التطور العصبي- الحركي و البحث عن المضاعفات العصبية الحسية التي تعتبر من أخطر مضاعفات اليرقان الوليدي الشديد. من خلال تحليل ملفات الرضع الذين أصيبوا باليرقان الشديد الذين كانوا يستفيدون من العلاج في قسم حديثي الولادة في الفترة الممتدة من شهر يناير 2011 إلى غاية شهر دجنبر 2012 حيث كان المعدل المعياري لليرقان لدى هؤلاء الرضع هو $BT \geq 180 \text{mg/l}$. فقد وجد أنها تشكل 36% من حالات اليرقان الوليدي مع غلبة الذكور (نسبة الجنس 1.8)، ومتوسط العمر حوالي 3 أيام، 18% من الرضع لديهم علامات عصبية. بدأ اليرقان في الأيام الثلاثة الأولى من الحياة بنسبة 86.5% من الأطفال حديثي الولادة وتسبب في فرط بيليروبين الدم بمعدل 232 ملغم / لتر مرتبطا بفقر الدم في 20% من الحالات وبنقص الصفائح في 15% من الحالات.

من اسبابه الرئيسية عدم توافق فصيلة الدم الذي يؤثر على 24.6% من الأطفال حديثي الولادة تليها عدم توافق فصيلة الدم (21.4%)، ظل اليرقان مجهول المنشأ في 35% من الحالات. استند العلاج أساسا على العلاج بالضوء المكثف في حين كان استخدام تبديل الدم في 26 حالة بنسبة 20%. التحسن السريري و البيولوجي كان هو الغالب في معظم الحالات. مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلافات في معايير الإدراج ، اسفرت مقارنة نتائج بنتائج دراسات سابقة عن الفرق في طريقة الولادة متمثلا في نسبة مرتفعة من الولادات القيصرية عكس أخرى منخفضة بالنسبة للولادات بمساعدة الآلات.

في هذه الدراسة، كان هدفنا دراسة مصير حديثي الولادة ممن لديهم اليرقان الشديد بحثا عن الآثار الرجعية العصبية والحسية لليرقان.

ولقد لاحظنا أن 7 من الرضع لديهم تخلف نفسي ، 5 رضع بعلامات عصبية تدل على اليرقان من بين 66 رضيعا روجعوا بالمستشفى و عولجوا جميعا بالضوء المكثف. في حين أن حالة واحدة فقط استفادت من تبديل الدم . متوسط البيليروبين الكلي عند 5 مرضى هو 275 ملغم/لتر.

أجريت فحوصات أثار السمية بالنسبة ل 14 رضيع 6 منهم رجعوا طبيعيين بينما بقي 8 في حالة مرضية مع صمم حاد بالنسبة لثلاثة رضع.

من خلال تحليل المعطيات المذكورة من المريض والمعطيات السريرية السببانية و العلاجية ,لاحظنا أن مصير الأطفال حديثي الولادة الذين يعانون من فرط بيليروبين الدم الشديد يرتبط بعدة عوامل:

- العمر الحملي لحديث الولادة.
- الوزن عند الميلاد.
- تاريخ اليرقان الوليدي عند الأشقاء مع استخدام العلاج بالضوء .
- سن بداية اليرقان.
- مسببات اليرقان (عدم التوافق فصيلة الدم ABO).
- وجود علامات عصبية خلال المرحلة الحادة؛
- معدل BNC بعد الحصة الأولى من العلاج الضوئي .

BIBLIOGRAPHIE

1. Labrune P. Severe neonatal jaundice: Definition and management]. Arch Pediatr 1998, 5(10):1162–1167.
2. Hacer Ergin, Mevlüt Bican, Ö. Erol Atalay. A causal relationship between UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns. The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 28–34 Original.
3. Michael Sgro, Douglas Campbell, Vibhuti Shah. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. CMAJ 2006. 175(6).
4. Jon F. Watchko, Zhili Lin, PhD, Reese H. Clark, Amy S. Kelleher, MSHS, M. Whit Walker, and Alan R. Spitz. Complex Multifactorial Nature of Significant Hyperbilirubinemia in Neonates. the Pediatrix Hyperbilirubinemia Study Group. Pediatrics 2009.
5. Seddigeh Hosseinpour Sakha, Manizheh Mostafa Gharehbaghi. Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. Tabriz University, Medical Science, Tabriz, Iran. The Turkish Journal of Pediatrics 2010; 52: 367–371.
6. Garipardic M, Davutoglu M, Güler E, Karabiber H, Erhan D. The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. Turk J Pediatr 2010; 52: 163–166.
7. Donal Manning, Peter Todd, Melanie Maxwell, Mary Jane Platt. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92: 342–346.
8. Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F. Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. Acta Paediatr 2008; 97: 1030–4.

9. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus – not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev* 2009;85:727–32.
10. A.Bedu.Hyper-bilirubinémies sévères et ictères nucléaires en France en 2011.*Archives de Pédiatrie* 2011;18:17–18 .
11. L. Renesmea, P. Tourneuxb, A. Beduc, J. Raignoux d, C. Casperd, A. Corteye, P. Truffertf.Recommandations internationales concernant l'ictère à bilirubine libre en maternité ; Que peut-on en retenir ? *Archives de Pédiatrie* 2014;21:73–74
12. Iskander, R. Gamaleldin and M. Kabbani .Root causes for late presentation of severe neonatal hyperbilirubinaemia in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal* Vol. 18 No. 8 • 2012.
13. Namita Roy–Chowdhury, Yang Lu and Jayanta Roy–Chowdhury. Bilirubin metabolism. *FUNCTIONS OF THE LIVER VOL 2* 165–172.
14. Trivin: Physiologie de la bilirubine. In: EMC. vol. Hépatologie: Elsevier Masson; 1998
15. Labrune P., Trioche–Eberschweiler P., and Gajdos V. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. EMC (Encyclopédie Médico–chirurgicale), Pédiatrie – Maladies infectieuses. 2010, 1, 4–002–R–30, 6 p.
16. Bourillon A. Pédiatrie pour le praticien. 4e ed. Paris: Masson, 2003, 681p.
17. Ozier Y.Place du traitement substitutif en albumine dans le transport des médicaments, des hormones, des électrolytes et d'autres substances. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1996, 15, 4:p. 532–542.
18. Ahlfors C.E.Effect of ibuprofen on bilirubin–albumin binding. *J Pediatr*, 2004, 144, 3: p. 386–8.

19. Diot C., Kibleur Y., and Desfrere L. Effect of ibuprofen on bilirubin–albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev*, 86, 5: p. 315–7.
20. Erik Hanks .Bilirubin and Brain Toxicity. Series of dissertations submitted to the Faculty of Medicine, University of Oslo No. 630 (2008).
21. Steven M. Shapiro, MD .Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. *PEDIATRIC NEUROLOGY* 2003 Vol. 29 No. 5 409–421.
22. JM Hascoet. Apport de la Recherche dans la prise en charge des hyperbilirubinémies néonatales. (www.lesjta.com) (2007).
23. Vinod K. Bhutani, Ronald J. Wong. Bilirubin Neurotoxicity in Preterm Infants: Risk and Prevention. *Journal of Clinical Neonatology* , Vol. 2, Issue 2, April–June 2013.
24. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969, 118(3): 454–458.
25. Straczek H. Sorties précoces de maternité: quels problèmes anticiper? Nancy: Université Henri Poincaré; 2005.
26. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004 114(1) 297–316.
27. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK: System–based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *JPediatr* 2002. 140(4):396–403.
28. Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F. Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:1030–4.
29. Saoudi Fouad .Les Ictères Néonataux Intenses D'origine Indéterminée (A Propos De 38 Cas). Thèse : Fès 2011.

30. KJ Barrington, K Sankaran : Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). *Paediatr Child Health* 2007;12(5):13B-24B.
31. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985, 75(4):770-774.
32. V J Flaherman, A Ferrara,T B Newman. Predicting significant hyperbilirubinaemia using birth weight: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008.
33. Moll M, Goelz R, Naegele T, Wilke M, Poets CF. Are recommended phototherapy thresholds safe enough for extremely low birth weight (ELBW) infants? A report on 2 ELBW infants with kernicterus despite only moderate hyperbilirubinemia. *Neonatology* 2011;99(2):90-94.
34. Aurélie SEILLIER .PERTINENCE DU BILAN SANGUIN (GROUPE SANGUIN, TEST DE COOMBS) RÉALISÉ EN PRÉDICTION DE L'HYPERBILIRUBINÉMIE SÉVÈRE. Thèse : UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2007.
35. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, et al. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107: 1075-80.
36. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirunbinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
37. Glenn R. Gourley : Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 135-141.
38. Deirdre E. Vader-van Imhoff , These:The Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants Université de Groningue the Netherlands.
39. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *Jama* 1986, 255(23):3270-3274.

40. Rodgers PA, Stevenson DK: Developmental biology of heme oxygenase. Clin Perinatol 1990, 17(2): 275–291.
41. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR: Jaundice in the healthy newborn infant. a new approach to an old problem. Pediatrics 1988, 81(4) :505–511.
42. Konstantina Gkoltsiou , Meropi Tzoufi , Serena Counsell , Mary Rutherford , Frances Cowan.Serial brain MRI and ultrasound findings: Relation to gestational age, bilirubin level, neonatal neurologic status and neurodevelopmental outcome in infants at risk of kernicterus. Early Human Development 84 (2008) 829–838.
43. Buchan PC.Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction out labour with oxytocin. Br Med J 1979.
44. Woyton J, Agrawal P, Zirnrner M.Evaluation of the effect of oxytocin use for labor induction on frequency of occurrence and severity of neonatal jaundice].Ginekol Pol 1994 65(12): 682–685.
45. R. Arlettaz, A. Blumberg, L. Buetti, H. Fahnenstich, D. Mieth, M. Roth–Kleiner, Rédaction: R. Arlettaz : Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d’au moins 35semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie Révision des recommandations de la Société Suisse de Néonatalogie J Paediatrica(2006) Vol.17 No.3 30–33.
46. N Kevin Ives.Management of neonatal jaundice. PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (2011) 21:6.
47. Steven M. Shapiro, MD .Definition of the Clinical Spectrum of Kernicterus and Bilirubin–Induced Neurologic Dysfunction (BIND) .Journal of Perinatology (2005) 25, 54–59.

48. Kaplan M. and Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? Clin Perinatol, 2004, 31, 3: p. 555–75, x.
49. Vingerhoets F., Russmann H., Carruzzo A., et al. Mouvements anormaux (dystonie, athétose, chorée, ballisme). EMC – Neurologie, 2004, 1, 1: p. 3–41.
50. Steven M. Shapiro. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 15 (2010) 157–163.
51. D. De Luca, VP. Carnielli, P. Paolillo .Neonatal hyperbilirubinemia and early discharge from the maternity ward. Eur J Pediatr. 2009; 168(9): 1025–30.
52. Vinod K. Bhutani, and Lois Johnson .Kernicterus: A Preventable Neonatal Brain Injury. J. Arab Neonatal Forum 2005; 2: 12–24.
53. Ahlfors CE, Bennett SH, Shoemaker CT, Ellis WG, Davis SL, Wennberg RP, Goetzman BW. Changes in the auditory brainstem response associated with intravenous infusion of unconjugated bilirubin into infant rhesus monkeys. Pediatr Res 1986;20:511–515.
54. Ahlfors CE, Herbsman O. Unbound bilirubin in a term newborn with kernicterus. Pediatrics 2003;111:1110–1112.
55. Odell GB. Studies in kernicterus I. The protein binding of bilirubin. J Clin Invest 1959;38: 823– 833.
56. Robertson AF, Karp WB, Brodersen R. Comparison of bilirubin concentration and bilirubin/albumin ratio with the bilirubin binding ability in neonatal serum. J Pediatr 1998;132:343– 344.
57. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus.A historical approach. J Pediatr 2000;137:540 544.

58. Christian V. Hulzebos. Peter H. Dijk, Deirdre E. van Imhoff, Arend F. Bos, with the BARTrial Study Group": The Bilirubin Albumin Ratio in the Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants to Improve Neurodevelopmental Outcome. A Randomized Controlled Trial –BARTrial. Journal plose one June 2014,Volume 9, Issue 6,e99466.
59. C V Hulzebos, D E van Imhoff, A F Bos, C E Ahlfors, H J Verkade, P H Dijk .Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin–induced neurotoxicity in premature; Arch dis child 2007.
60. Gabriel Anne Bargaen . Relationship between bilirubin and auditory function in premature neonates. Thèse Soumise Au Programme De Maîtrise En Audiologie Et La Faculté De L'université Du Kansas 2010.
61. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA et al.Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. Clin Chem 1994, 40(10): 1934–1939.
62. Sharma P, Chhangani NP, Meena KR, Jora R, Sharma N, Gupta BD.Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. Lndian J Pediatr 2006; 73(5):413–416.
63. Shapiro SM, Nakamura H.Bilirubin and the auditory system. J Perinatol 2001; 21 Suppl1:S52–55; discussion S59–62.
64. Shapiro SM, Rosen JR, Dixon KT. Auditory brainstem response (ABR) abnormalities and auditory neuropathy in children with kernicterus. Pediatr Res 2002;51(4 Part 2):340A.
65. Shapiro SM, Daymont MJ. Patterns of kernicterus related to neonatal hyperbilirubinemia and gestational age. Pediatr Res 2003;53(4 Part 2):398A 9A.

66. Shallop JK, Peterson A, Facer GW, Fabry LB, Driscoll CL. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001;111(4 Part 1):555–62.
67. Satish Saluja, Asha Agarwal , Neelam Kler , Sanjiv Amin .Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 1292–1297.
68. Vinod K. Bhutani, MD, FAAP, Lois H., Johnson, MD, FAAP, and Steven M. Shapiro, MD: Kernicterus in Sick and Preterm Infants (1999–2002): A Need for an Effective Preventive Approach. *Seminars in Perinatology* 28:319–325.
69. Johnston MV, Hoon AH Jr. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurol* 15(9):588–591, 2000.
70. N Kevin Ives. Management of neonatal Jaundice. *Paediatrics And Child Health* 2011 21:6.
71. A. Corteya,, M. Elzaabib, T. Waegemansb, B. Rochb , Y. Aujardc: Efficacité et tolérance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie neonatale par incompatibilité ABO. Meta-analyse *Archives de Pédiatrie* 2014;21:976–983.
72. Joseph R, Ho LY, Gomez JM, et al. Mass newborn screening for glucose–6–phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(Suppl 2):70–1.
73. MacDonald MG. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose– 6–phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995;96:734–8.
74. Bhutani VK, Johnson LH. Besoin clinique urgent de précision et les mesures de bilirubine précises aux États–Unis à prévenir l'ictère nucléaire. *Clin Chem* 2004; 50: 477– 80.

75. Pernille Kure Vandborg, Bo Moelholm Hansen, Gorm Greisen, Mia Jepsen and Finn Ebbesen. Follow-up of Neonates With Total Serum Bilirubin Levels ≥ 25 mg/dL: A Danish Population-Based Study. *J Pediatrics* 2012;130:61.
76. Michael Kaplan,T, Cathy Hammerman.Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: Adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clinica Chimica Acta* 356 (2005) 9 –21.
77. Rasha Gamaleldin, MD,Iman Iskander, MD, Iman Seoud, MD, Hanan Aboraya, MD, Aleksandr Aravkin, PhD,Paul D. Sampson, PhD, and Richard P. Wennberg, MD : Risk Factors for Neurotoxicity in Newborns With Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2011;128:e925–e931.
78. Senterre T., Minon J.M., and Rigo J. L'allo-immunisation foeto-maternelle ABO peut être sévère. *Archives de Pédiatrie*, 18, 3: p. 279–282.
79. Sinem Akgül¹, Ayşe Korkmaz², Şule Yiğit², Murat Yurdakök Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter? *Turk J Pediatr* 2013; 55: 506–509.
80. Sinem Akgül, Ayşe Korkmaz, Şule Yiğit, Murat Yurdakök :Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter? *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 506–509.
81. Kaplan M, Hammerman C. Glucose– 6–phosphate dehydrogenase–deficient neonates: a potential cause for concern in North America. *Pediatrics* 2001;106: 1478–80.
82. 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;108:1–6. 26. Kaplan M, Hammerman C, Feldman.

83. R, Brisk R. Predischarge bilirubin screening in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics* 2000;105:533-7.
84. Roberts I.A. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev*, 2008, 84, 8: p. 515- 23.
85. Cynober T., Bader-Meunier B., and Brossard Y. Anémies hémolytiques du nouveau-né. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale), Pédiatrie – Maladies infectieuses. 2002, 4-002-R-40, 6 p.
86. W. H. Johnston, Violetta Angara, Ruth Baumal, W. A. Hawke, Robert H. Johnson, Sylvia Keet and Margaret Wood: ERYTHROBLASTOSIS FETALIS AND HYPERBILIRUBINEMIA: A Five-year Follow-up with Neurological, Psychological, and Audiological Evaluation. *Pediatrics* 1967;39;88.
87. Kaplan M. and Hammerman C. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? *Clin Perinatol*, 2004, 31, 3: p. 555-75, x.
88. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
89. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8170-4.
90. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-6.

91. 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 Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12128-32.
92. Vreman H.J., Wong R.J., and Stevenson D.K. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars in Perinatology*, 2004, 28, 5: p. 326-333.
93. Barré D. La photothérapie. *ITBM-RBM News*, 2002, 23, 2: p. 11-20.
94. B. BRANGER. Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35 SA ; 2006. Réseau sécurité naissance-pays de Loire.
95. M. Jeffrey Maisels, M.B., B.Ch., and Antony F. McDonagh, Ph.D. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
96. Salma Naderi, Fatemeh Safdarian, Davood Mazloomi, Elham Bushehri, Reza Hamidian. Efficacy of Double and Triple Phototherapy in Term Newborns With Hyperbilirubinemia: The First Clinical Trial. *Pediatr Neonatol* 2009;50(6):266-269.
97. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE: Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978, 17(2): 178-182.
98. Di Maio M. and Langevin L. Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. *Archives de Pédiatrie*, 1998, 5, 10: p. 1156-1161.
99. Caldera R. and Sender A. Photothérapie et mort subite du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*, 1999, 6, 1: p. 113-113.
100. Sender A. and De Lachaux V. Point de vue actuel sur la photothérapie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 1990, 3, 8: p. 457-466.

101. Panczer M. and Wicart P. Équipements de soins périnataux : Vers des équipements moins traumatisants pour le nouveau-né. IRBM News, 2009, 30, 6: p. 13–21.
102. Tatli M.M., Minnet C., Kocyigit A., et al. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. Mutat Res, 2008, 654, 1: p. 93–5.
103. Niessen F. Développement des fonctions visuelles du foetus et du nouveau-né et unités de soins intensifs néonataux. Archives de Pédiatrie, 2006, 13, 8: p. 1178–1184.
104. AFSSAPS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Disponible sur:
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d8b9ffd3b83d066e452dfaf1274dd307.pdf.
105. Gold F., Aujard Y., Dehan M., et al. Soins intensifs et réanimation du nouveau-né. 2e ed. Paris, 2006, 597 p. (Collection de périnatalité).
106. Soulié J.C., Larsen M., Andreu G., et al. Étude rétrospective de l'exsanguinotransfusion du nouveau-né au moyen de sang reconstitué. Bilan de 60 échanges. Transfusion Clinique et Biologique, 1999, 6, 3: p. 166–173.
107. Caldera R, Maynier M, Sender A, Brossard Y, Tortrat D, Galiay JC, Badoual J: [The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in the management of neonatal jaundice] . Arch Fr Pediatr 1993, 50(5):399–402.
108. Roberts I.A. The changing face of haemolytic disease of the newborn. Early Hum Dev, 2008, 84, 8: p. 515– 23.
109. Lenclen R. C.V. Ictère en maternité. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2001, 4, 3: p. 194–9.

110. Stevenson D.K. and Wong R.J. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15, 3: p. 164–8.
111. Suresh G.K., Martin C.L., and Soll R.F. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2: p. CD004207.
112. F. Monpoux, C. Dageville, A.–M. Maillotte, S. De Smet, F. Casagrande, P. Boutte : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1289–1294
113. Thomas B. Newman, M.D., M.P.H., Petra Liljestrand, Ph.D., Rita J. Jeremy, Ph.D., Donna M. Ferriero, M.D., Yvonne W. Wu, M.D., M.P.H., Esther S. Hudes, Ph.D., and Gabriel J. Escobar, M.D., for the Jaundice and Infant Feeding Study Team : Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *The new england journal o f medicine* 2006;354:1889–900.
114. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics*. 2003;111(6 pt 1):1303–1311.
115. Bhutani VK, Johnson L. Synopsis report from the pilot USA Kernicterus Registry. *J Perinatol*. 2009;29(suppl 1):S4–S7.
116. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr*. 2000;89(10):1213–1217.
117. Bengtsson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinaemia in healthy, full-term infants without iso-immunization. *Acta Paediatr Scand*. 1974;63(1):70–80.

118. Ebbesen F, Ehrenstein V, Traeger M, Nielsen GL. Neonatal non-hemolytic hyperbilirubinemia: a prevalence study of adult neuropsychiatric disability and cognitive function in 463 male Danish conscripts. *Arch Dis Child*. 2010;95(8):583–587.
119. Grimmer I, Berger-Jones K, Bühner C, Brandl U, Obladen M. Late neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr*. 1999;88(6): 661–663.
120. Heimler R, Sasidharan P. Neurodevelopmental and audiological outcome of healthy term newborns with moderately severe non-haemolytic hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(10):588–591.
121. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of ≥ 325 micromol/L (≥ 19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics*. 2008;122(1):119–124.
122. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 1993;92(5):651–657.
123. Ozmert E, Erdem G, Topçu M, et al. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr*. 1996; 85(12):1440–1444.
124. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics*. 1991;88 (4):828–833.
125. Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res*. 2001;50(6):701–705.

126. Wong V, Chen WX, Wong KY. Short- and longterm outcome of severe neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Child Neurol.* 2006; 21(4):309–315.
127. S. M. Shapiro and H. Nakamura, “Bilirubin and the auditory system,” *Journal of Perinatology*, vol. 21, no. 1, pp. S52–S55, 2001.
128. S. Saluja, A. Agarwal, N. Kler, and S. Amin, “Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice,” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 74, no. 11, pp. 1292–1297, 2010.
129. C. Madden, M. Rutter, L. Hilbert, J. H. Greinwald, and D. I. Choo, “Clinical and audiological features in auditory neuropathy,” *Archives of Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, vol. 128, no. 9, pp. 1026–1030, 2002.
130. J. Busa, J. Harrison, J. Chappell et al., “Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs,” *Pediatrics*, vol. 120, no. 4, pp. 898–921, 2007.
131. G. Mazeiras, J.-C. Roze, P.-Y. Ancel et al., “Hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants: results from the lift cohort,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 1, article e30900, 2012.
132. N. Duman, H. Ozkan, B. Serbetcioglu, B. Ogun, A. Kumral, and M. Avci, “Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinaemia: should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey?” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 93, no. 3, pp. 361–367, 2004.

133. J. F. Watchko and M. J. Maisels, "Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 88, no. 6, pp. F455–F458, 2003.
134. T. A. Ogunlesi, I. O. Dedeke, A. F. Adekanmbi, M. B. Fetuga, and O. B. Ogunfowora, "The incidence and outcome of bilirubin encephalopathy in Nigeria: a bi-centre study," *Nigerian Journal of Medicine*, vol. 16, no. 4, pp. 354–359, 2007.
135. E. Hankø, R. Lindemann, and T. W. R. Hansen, "Spectrum of outcome in infants with extreme neonatal jaundice," *Acta Paediatrica*, vol. 90, no. 7, pp. 782–785, 2001.
136. Powers KM, Miller S, Shapiro SM. Exposure to excessive hyperbilirubinemia earlier in neurodevelopment is associated with auditory-predominant kernicterus subtype. In: 37th Annual Meeting of the Child Neurology Society. Santa Clara, CA. *Annals of Neurology* 2008;64(Suppl.12):S105.
137. V.K. Bhutani, L. Johnson, Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants, *Semin. Perinatol.* 30 (2) (2006) 89–97.
138. S.B. Amin, Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants, *Semin. Perinatol.* 28 (5) (2004) 340–347.
139. Year 2007 position statement. Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs, *Pediatrics* 120 (4) (2007) 898–921.
140. T.B. Newman, P. Liljestrand, R.J. Jeremy, D.M. Ferriero, Y.W. Wu, E.S. Hudes, et al., Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more, *N. Engl. J. Med.* 354 (18) (2006) 1889–1900.
141. C.E. Ahlfors, S.B. Amin, A.E. Parker, Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population, *J. Perinatol.* 29 (4) (2009) 305–309.

142. R.L. Hansen, G.G. Hughes, C.E. Ahlfors, Neonatal bilirubin exposure and psycho educational outcome, *J. Dev. Behav. Pediatr.* 12 (5) (1991) 287–293.
143. Laura Hokkanen, Jyrki Launes and Katarina Michelsson (2014): Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study *PeerJ* 2:e294; DOI 10.7717/peerj.294.
144. Carlos F. Martínez-Cruz, Patricia García Alonso-Themann, Adrián Poblano, and Ileana A. Cedillo-Rodríguez: Hearing and Neurological Impairment in Children with History of Exchange Transfusion for Neonatal Hyperbilirubinemia. *International Journal of Pediatrics* Volume 2014, Article ID 605828, 7 pages.
145. Olubunmi Victoria Akinpelu , Sofia Waissbluth , Sam J. Daniel: Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (2013) 898–905.
146. Rasool Panahi, Zahra Jafari, Abdoreza Sheibanizade, Masoud Salehi, Abdoreza Esteghamati, Sara Hasani. The Relationship between the Behavioral Hearing Thresholds and Maximum Bilirubin Levels at Birth in Children with a History of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology* No.3, Vol.25, Serial No.72, June 2013.
147. Nilsen ST, Finne PH, Bergsjø P, Stamnes O. 1984. Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Paediatrica Scandinavica* 73(2):176–180.
148. Ebbesen F, Ehrenstein V, Traeger M, Nielsen GL. 2010. Neonatal non-hemolytic hyperbilirubinemia: a prevalence study of adult neuropsychiatric disability and cognitive function in 463 male Danish conscripts. *Archives of Disease in Childhood* 95(8):583–587.

149. Johnson L, Bhutani VK. 2011. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Perinatology* 35(3):101–113.
150. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. 2008. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of ≥ 325 micromol/L (≥ 19 mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics* 122(1):119–124.
151. Kuzniewicz M, Escobar GJ, Newman TB. 2009. No association between hyperbilirubinemia and attention-deficit disorder. *Pediatrics* 123(2):e367–e368.
152. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Moller-Madsen B, Olsen J. 2010. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 126(5):872–878.
153. Culley P, Powell J, Waterhouse J, Wood B. 1970. Sequelae of neonatal jaundice. *British Medical Journal* 3(5719):383–386.
154. Newman TB, Klebanoff M. 2002. 33 272 infants, 7-year follow-up: total serum bilirubin, transfusions reexamined. *Pediatrics* 110(5):1032–1032.
155. Ip S, Chung M, Kulig J, Brien RO, Sege R, Glick S, Maisels MJ, Lau J. 2004. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004). An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 114(1):e130–e153.
156. M Sgro, D Campbell, T Barozzino and V Shah: Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology* (2011) 31, 392–396.
157. Prof. Carlo Dani, Università di Firenze : Risk of BIND and kernicterus in Late Preterm; congresso nazionale della società Italiana di Neonatologia. Roma 9–11 ottobre 2014.

158. Maisels MJ, Buthani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009;124:1193–8.
159. Thomas B. Newman and Mark A. Klebanoff. Neonatal Hyperbilirubinemia and Long-Term Outcome: Another Look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993;92;651.
160. Faustino Núñez–Batalla, Pilar Carro–Fernández, María Eva Antuña–León, and Teresa González–Trelles: Incidence of Hypoacusia Secondary to Hyperbilirubinaemia in a Universal Neonatal Auditory Screening Programme Based on Otoacoustic Emissions and Evoked Auditory Potentials ; *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2008;59(3):108–13.
161. Peter C. Scheidt, Barry I. Graubard, Howard J. Hoffman, Dolores A. Bryla, Karin B. Nelson, Deborah G. Hirtz and Lawrence M. Gartner Intelligence at Six Years in Relation to Neonatal Bilirubin Level: Follow-up of National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of The Phototherapy. *Pediatrics* 1991;87;797.
162. Wen-Xiong Chen, Virginia C. N. Wong and Kar-Yin Wong. Neurodevelopmental Outcome of Severe Neonatal Hemolytic Hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2006 21: 474.
163. Michael Kuzniewicz and Thomas B. Newman: Outcomes in the Collaborative Perinatal Project Interaction of Hemolysis and Hyperbilirubinemia on Neurodevelopmental. *Pediatrics* 2009;123;1045.
164. Jordan C. Brooks, MPH, Susan A. Fisher–Owens, MD, MPH, Yvonne W. Wu, MD, MPH, David J. Strauss, PhD, FASA, and Thomas B. Newman, MD, MPH. Evidence Suggests There Was Not a “Resurgence” of Kernicterus in the 1990s. *Pediatrics* 2011;127:672–679.

165. Mustafa Mansur TATLI, Ahmet KARADAĞ, Ender ÖDEMiŞ, Sumeyye SARRAOĞLU, Mehmet YÖRÜBULUT; The role of magnetic resonance imaging in the prediction of the neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy in newborns; Turk J Med Sci 2009; 39 (4): 507–511.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

N° FICHE : N° dossier : Année :

– IDENTITE : Nom : prénom : âge : sexe :

– Motif d'hospitalisation : date d'hospitalisation :

– Age et date d'admission en néonatalogie : à j de l'ictère

– Durée d'hospitalisation :

– ATCDS : consanguinité Age de la mère : gestation : parité :

Antécédents d'avortement oui ☐ non ☐

Décès oui ☐ non ☐

Transfusion sanguine oui ☐ non ☐

Prématurité oui ☐ non ☐

Ictère néonatal ou maladie hémolytique dans la fratrie oui ☐ non ☐

Grossesse suivie oui ☐ non ☐ ; AI positive : oui ☐ non ☐

Toxémie : oui ☐ non ☐ ; groupage : ; RAI :

Lieu d'accouchement : voie : âge gestationnel : SA

– Nouveau né : Apgar : poids de naissance : P : ; T : ; PC :

– L'allaitement : maternel exclusif ☐ ; artificiel ☐ ; mixte ☐

Début de l'ictère à J de vie :

Durée d'évolution avant l'admission :

Médicaments administrés :

Signes fonctionnels : ictère, urines foncées, selles décolorées, fièvre

Autres :

Signes physiques : intensité de l'ictère : pâleur : SMG : HMG :

Symptômes neurologiques : léthargie, diminution des reflexes archaïques, hypertonie axiale avec opistotonos, mouvements de reptation et d'enroulement des membres, cri aigu

Autres : hypotonie, BSS, FA large,

– Paraclinique :

- Taux de bilirubine

	J1	J2	J3	J4
BL				
BC				
BT				

- Groupage ABO/rhésus
- Test de coombs : direct indirect
- NFS avec taux de réticulocytes : HB : , PLQ : ,GB :
- Autres :

– L'étiologie retenue

– PEC :

	Photothérapie intensive	Ig IV	Exsanguino transfusion	Transfusion	ATBpie autres
Date de réalisation					
Nombre de séances					
Durée de séance					
Evolution					

– Données actuels du nourrisson :

Développement staturo-pondéral : P : DS, T : DS, PC : DS ;

Développement psychomoteur : Tenue de la tête : oui ☐ non ☐ quel âge :

Position assise : oui ☐ non ☐ A quel âge :

Marche : oui ☐ non ☐ A quel âge :

Langage : oui ☐ non ☐ Age du début :

Troubles neurosensoriels épilepsie : crise convulsives : problèmes auditifs :

Examen général :

Examen neurologique : station debout :

Marche :

Tonus :

Force musculaire :

Réflexes : ostéo-tendineux

cutané-abdominaux

cutané-plantaires

Clonus

Examen du système sensitif : Sensibilité tactile

Examen des nerfs crâniens

Epreuves cérébelleuses

- Explorations radiologiques faites :
- PEA
- AUTRES :