



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 164

ETUDE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ICTÈRE
NÉONATAL :
RECOMMANDATIONS ET ILLUSTRATIONS PRATIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Zainab KREO

Née le 27 Novembre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : ictère néonatal ; hyperbilirubinémie néonatale ; ictère nucléaire ;
photothérapie

Membres du Jury :

Madame Aïcha KHARBACH

Professeur de Gynécologie -Obstétrique

Madame Amina BARKAT

Professeur de Pédiatrie

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Houssain TLIQUI

Professeur de Parasitologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la EMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité**

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de EMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen**

de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignants Militaires

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Noureddine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

*Enseignants Militaires

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie

*Enseignants Militaires

Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)

*Enseignants Militaires

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie

*Enseignants Militaires

Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

*Enseignants Militaires

Octobre 2010

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

*Enseignants Militaires

Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie

*Enseignants Militaires

Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

*Enseignants Militaires

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse :

*A ma chère maman, Jamila BELKARTI & à mon cher papa, Mohammed KREO,
Vous êtes tous les deux la lumière de mes yeux, mon support et ma raison de
vivre. Je vis pour vous rendre fiers. Sans vous, toute réussite sera amertume.*

*A mes deux chers frères Saad KREO & Dr. Rizk KREO,
Mon rêve est de nous voir tous les 3 épanouis dans nos vies.*

A ma belle-sœur chérie, Zineb BALAFREJ et au petit Yusr,

*A ma grand-mère Zhor CHERTI et mon oncle Boubker KREO,
que vos âmes reposent en paix,*

*A mes meilleures amies : Dr. Basma LAHMER,
Yasmine BENMEREDJ & Niâma MEDDOUN*

A mon adorable binôme, Dr. Amal HSAIEN

*Aux belles amitiés d'IFMSA-Morocco : Dr. Saad CHAIBI, Dr. Yassine
GOUNNI, Dr. Aamr HAMMANI, Dr. Oumayma EL EULJ, Dr. Zineb
BENTOUNSI, Dr. Imane SQUALLI, et Dr. Leïla ELAMMARI*

*A mon gros coup de cœur de fin de parcours universitaire : Dr. Fatima-Zahra
EL AMRANI*

A mon coup de cœur de l'Inde, Dr. Anuja MAKAN

*Au Professeur Nazi, sans qui je n'aurais jamais été admise en faculté de
Médecine,*

*Et pour finir à Dr. Deni GLAVINA et Madame Eleonora GLAVINA,
vous savez déjà tout.*

Je dédie également cette thèse à :

Mon pays, le Royaume du Maroc, qui a fait de moi un médecin,

*Et à toute personne agonisante par manque de moyens financiers, logistiques ou
scientifiques.*

Je veillerai à vous honorer tous.



Remerciements

*A mon maître et président de thèse,
Madame le Professeur Aïcha KHARBACH,
Professeur de Gynécologie-Obstétrique,
A l'hôpital de Maternité Souissi,*

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de ma
grande admiration pour votre personne, vos qualités humaines et vos
compétences remarquables.*

Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

*A mon maître et rapporteur de thèse,
Madame le Professeur Amina BARKAT,
Professeur de Pédiatrie,
A l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER),*

*Vous êtes une femme exceptionnelle. Vous représentez pour moi une source
d'inspiration et un modèle à suivre.*

*Merci de m'avoir confié ce travail,
J'espère avoir été à la hauteur de vos espérances.*

A mon maître et juge de thèse,

Madame le professeur Amal HASSANI,

Professeur de Pédiatrie

A l'Hôpital Militaire D'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIM V)

*Merci de nous avoir accompagné dans la maîtrise de nos connaissances
médicales en tant qu'étudiants en médecine de passage dans votre service de
Pédiatrie.*

Vous m'avez fait honneur en acceptant de juger mon travail.

Veillez agréer l'expression de ma sincère gratitude.

A mon maître et juge de thèse,

Monsieur Hussein TLIGUI,

Professeur de Parasitologie,

Au Laboratoire de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn

Sina

*Merci de nous avoir fait bénéficier de vos qualités pédagogiques remarquables
pendant vos cours magistraux et vos travaux dirigés.*

Vous m'avez fait honneur en acceptant de juger mon travail.

Veillez agréer l'expression de ma sincère gratitude.



Liste des abréviations

AAP	Académie Américaine de Pédiatrie
AAT	alpha-1 antitrypsine
ADHD	Attention-deficit hyperactivity disorder
ADP et ATP	Adénosine diphosphate et Adénosine triphosphate
AFP	Alpha-foeto-protéine
AG	Âge gestationnel
AGNE	Acides gras non-estérifiées
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartame aminotransférase
ATB-thérapie	Antibiothérapie
ATIDE	Accouchement Traumatique Invalidité & Décès de l'Enfant (Association)
BC et BNC	Bilirubine conjuguée et Bilirubine non-conjuguée
BGN	Bacilles Gram Négatif
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BIND	Bilirubin-induced neurologic dysfunction
BSEP	Pompe d'exportation des sels biliaires
BSS	Bosse séro-sanguine
BST	Bilirubine Sérique Totale
BTe	Bilirubine transcutanée
BPM	Battements (cardiques) par minute
C3G	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en Hémoglobine
CHU	Complexe Hospitalier Universitaire
CIFP	Cholestase intra-hépatique familiale progressive
CIVD	Coagulation intraveineuse disséminée
CMF	Cytométrie en flux
cMOAT	Transporteur canaliculaire multispécifique d'anions organiques
CMV	Cytomégalovirus

CNHRP	Centre national de référence en hématologie périnatale (en France)
CPRE	Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
CRP	Protéine C réactive
CSP	Cholangite sclérosante primitive
CTFR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DHS	Dirhams (marocains)
DS	Dérivation standard
EBV	Epstein-barr virus
ECBU	Examen cytobactériologique des urines
EEG	Electroencéphalogramme
EHA	Encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë
EMA	Eosine 5'maléimide
EPOr	Erythropoïétine recombinante
EPP	Electrophorèse des protéines
EST	Exsanguino-transfusion
ETT / ETF	Echographie transthoracique / transfontanellaire
FA	Fontanelle antérieure
FAH	Fumaryl-acétoacétate-hydrolase
FDR	Facteurs de risque
G6PD	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GALT	Galactose-1-phosphate uridylyltransferase
GEU	Grossesse extra-utérine
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GPP	Good Practice Point
GR	Globules rouges
GSH / GSSG	Glutathion réduit / oxydé
Hb	Hémoglobine
HMG	Hépatomégalie
HSMG	Hépatosplénomégalie
HSV	Herpes Simplex Virus

HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HTIC	Hypertension intra-crânienne
HTP	Hypertension portale
IC	Intervalle de confiance
IFME	Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire
IgG ou IgM	Immunoglobuline de type G ou de type M
IHC	Insuffisance hépato-cellulaire
IM, IV, IVD	(Injection) intra-musculaire, intra-veineuse, intraveineuse directe
INBP	Infection néonatale bactérienne précoce
INN	Ictère néo-natal
IST	Infection sexuellement transmissible
LA	Liquide aminiotique
LDH	Lactates Déshydrogénase
LED	Diode électroluminiscente
MAP	Menace d'accouchement prématuré
MDR3	Protéine de type 3 de résistance multidrogue
MFIU	Mort fœtale in utéro
NADP / NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate / hydrogéné
NFS	Numération de la formule sanguine
NICE	Institut National du Royaume-Uni pour la Santé et l'Excellence Clinique
NTCP	Polypeptide co-transporteur de Na/taurocholate
OATP	Protéine transporteur d'anions organiques
OGE	Organes génitaux externes
PAL	Phosphatases alcalines
PBH	Ponction biopsie hépatique
PC	Périmètre crânien
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEA / PEV	Potentiel évoqué auditif / visuel
PEC	Prise en charge
PK	Pyruvate Kinase

PL	Ponction lombaire
PNA	Pyélonéphrite aiguë
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PT	Photothérapie
PTI	Photothérapie intensive
RAI	Recherche d'agglutines irrégulières
RCF	Rythme cardiaque fœtal
RCIU	Retard de croissance intra-utérine
RhD	Rhésus D
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
SC	(Injection) sous-cutanée
SFA ou SFC	Souffrance fœtale aiguë / chronique
SGB	Streptocoques du groupe B
SH	Sphérocytose héréditaire
SHU	Syndrome hémolytique urémique
SNC	Système nerveux central
T4	Thyroxine
TA	Tension artérielle
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en Hémoglobine
TDM	Tomodensitométrie (scanner)
TPHA	Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
TSH	Hormone thyroïdienne stimulante
UDPGA	Uridine diphosphate acide glucuronique
UI	Unité internationale
UV	(rayons) ultraviolets
VBP	Voie biliaire principale
VBIH	Voies biliaires intra-hépatiques
VCI	Veine cave inférieure
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory

VHB et VHC	Virus de l'hépatite B et C
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VME	Version par manœuvre externe
VPP et VPN	Valeur prédictive positive et valeur prédictive négative
VR	Valeur de référence



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Application du test de Coombs dans l'identification de la maladie hémolytique néonatale.....	17
Figure 2 : Illustration du déséquilibre entre la production et l'élimination de la bilirubine par analogie avec un évier bouché.	20
Figure 3 : Métabolisme de la bilirubine, selon le CNRHP (centre national de référence en hématologie périnatale).....	20
Figure 4 : Principales étapes de la production de la bile dans l'hépatocyte.....	21
Figure 5 : A - Richard J Cremer ; B – Mademoiselle J. Ward en 1956 avec un des premiers nouveau-nés à avoir reçu la photothérapie à l'hôpital général de Rochford.	26
Figure 6: Infirmières exposant des nouveau-nés ictériques a la lumière du soleil.....	27
Figure 7 : Caractéristiques faciales des trisomiques 21	33
Figure 8: Nourrisson de 3 mois présentant une hypothyroïdie congénitale. A- Posture hypotonique B- Faciès myxoedémateux, macroglossie C- Distention abdominale avec hernie ombilicale.	47
Figure 9: Sténose pylorique sur un schéma anatomique	48
Figure 10: Echographie abdominale objectivant une épaisseur du muscle pylorique à 5,8 mm et un canal pylorique à 17,9 mm en faveur d'une sténose pylorique	49
Figure 11 : Siège anatomique de la BSS, du céphalématome, et de l'hématome sous-galéal selon l'association ATIDE.....	54
Figure 12 : Céphalématome bilatéral chez une fillette objectivant clairement le caractère non-chevauchant des sutures typique des céphalématomes	54
Figure 13 : céphalématome pariétal droit. La TDM montre une évolution vers l'ossification créant une « néo-voûte » tandis que la voûte originelle se résorbe.....	54
Figure 14 : TDM montrant un hématome sous-galéal de 6 cm de diamètre antéro-postérieur et 1,85cm d'épaisseur, associé à un oedème cérébral quasi-diffus, sus-tentorial.	55
Figure 15: Hématome sous-galéal. Noter le caractère diffus à tout le cuir chevelu, la diffusion vers le cou et le front, et le décollement des oreilles.....	55
Figure 16 : Nouveau-né présentant un céphalématome sous-galéal	56

Figure 17 : TDM montrant un céphalématome bilatéral (image à gauche) et un hématome sous-galéal (image à droite)	57
Figure 18 : Hémangiome kaposiforme dans le cadre d'un syndrome de Kasabach-Meritt à 3 jours de vie au CHU de Marrakech.....	62
Figure 19 : Schéma de la production du NADPH grâce à la G6PD.....	68
Figure 20 : Rôle de la pyruvate-kinase dans la production de l'énergie.....	69
Figure 21 : Organisation de la membrane érythrocytaire (d'après Lux et Palek, 1995).....	70
Figure 22 : Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes.....	71
Figure 23 : Observation au microscope à balayage électronique des globules rouges d'un sujet sain (A) et d'un sujet atteint de sphérocytose héréditaire (B).....	71
Figure 24 : Echographie d'un nourrisson de 2 mois présentant un INN cholestatique.	77
Figure 25 : Vésicule biliaire atrophique	78
Figure 26 : a- Nourrisson âgé de 85 jours présentant un ictère cutanéomuqueux franc hospitalisé au CHU de Marrakech, b- selles blanchâtres de ce nourrisson.....	78
Figure 27 : Nourrisson précédemment mentionné à J8 en post-intervention de Kasai : a- Amélioration de l'ictère, b- recoloration des selles	79
Figure 28 : Echographie réalisée chez un nouveau-né de 4 jours objectivant de multiples structures hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur.	80
Figure 29 : Echographie abdominale montrant une vésicule biliaire hypoplasique et dystrophique	83
Figure 30 : Opacification des voies biliaires montrant de multiples sténoses biliaires intrahépatiques alternant avec des dilatations	85
Figure 31 : Caractéristiques faciales du syndrome d'Alagille	86
Figure 32 : Radiographie du rachis dorsal de face montrant des vertèbres en "ailes de papillon" (flèches) caractéristiques du syndrome d'Alagille	86
Figure 33 : Toxoplasmose congénitale : Calcifications cérébrales mises en évidence sur Radiographie du crâne de face (A) et Echographie transfontanelle (B)	89
Figure 34 : Syndrome de Blueberry Muffin	91

Figure 35 : Radiographie des membres inférieurs d'un nouveau-né âgé de 8 jours et présentant une syphilis congénitale objectivant une périostite de la diaphyse et de la métaphyse du Fémur, du Tibia et du Péroné.	94
Figure 36 : Dispositif utilisé pour le test de la sueur.	96
Figure 37 : Aspect du déficit en alpha-1-antitrypsine sur l'électrophorèse des protéines	97
Figure 38 : TDM cérébrale réalisée dans le cadre d'une infection materno-fœtale au CMV et objectivant des calcifications périventriculaires	101
Figure 39 : Syphilides papuleuses	104
Figure 40 : Nomogramme pour la désignation du risque d'INN sévère chez les nouveau-nés bien portants de ≥ 35 SA et d'un pN ≥ 2000 g selon la bilirubinémie avant la sortie de l'hôpital et l'âge horaire.....	114
Figure 41 : Exemples de bilirubinomètres - A gauche : Bilicheck [®] , à droite : Minolta [®] JM103.....	117
Figure 42 : Photo illustrant comment les parents et/ou les professionnels de santé pourront utiliser Bilicam [©] pour monitorer l'ictère néonatal grâce à leurs smartphones.....	119
Figure 43 : Fiche individuelle de suivi de l'ictère, proposée par la société française de néonatalogie	120
Figure 44 : Nouveau-né ictérique hospitalisé au service P5, CHU de Rabat	123
Figure 45 : Pas d'ictère à gauche, ictère à droite	126
Figure 46 : Couleur des selles : de gauche à droite : normale, décolorée, blanche.....	126
Figure 47 : Evaluation visuelle de l'INN (Loi de Kramer).....	126
Figure 48 : Encéphalopathie bilirubinémique chez un nouveau-né à l'autopsie.....	133
Figure 49 : IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme à 6 jours de vie avec une BT à 360mg/L.	135
Figure 50 : Conséquences de la cholestase.	138
Figure 51 : Principe d'action de la photothérapie	143
Figure 52 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie à irradiance basse - Modèle Bilibed [®] - Medela.....	146
Figure 53 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie conventionnelle	146
Figure 54 : Tunnel de photothérapie intensive	146

Figure 55 : Evolution d'un syndrome du bébé bronzé.....	148
Figure 56 : Illustration schématique du principe de l'EST selon le CNRHP	151
Figure 57 : Principe de l'intervention de Kasai	156
Figure 58 : Algorithme de conduite diagnostique et thérapeutique de l'ictère néonatal	166
Figure 59 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel > 38 SA	174
Figure 60 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel entre 35 - 36SA+6	175
Figure 61 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance > 1999g.....	175
Figure 62 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance compris entre 1500 - 1999g.....	176
Figure 63 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance compris entre 1000 - 1499g.....	176
Figure 64 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance < 1000g.....	177

Liste des tableaux

Tableau 1 : Grade de recommandations avec leurs niveaux de preuve respectifs	6
Tableau 2 : Liste des thématiques abordées dans les cas cliniques.....	7
Tableau 3 : Génotypes et phénotypes du système ABO	11
Tableau 4 : Génotypes et phénotypes du système rhésus	12
Tableau 5 : Génotypes et phénotypes du système Kell.....	13
Tableau 6 : Causes de l'hyperbilirubinémie néonatale physiologique	19
Tableau 7 : Traits distinctifs entre la bosse séro-sanguine, le céphalhématome et l'hématome sous-galéal.....	53
Tableau 8 : Fréquence des différentes mutations impliquées dans la sphérocytose héréditaire chez les populations nord-européennes.....	70
Tableau 9 : Causes de la paucité dutulaire non-syndromique (ductopénie).....	87
Tableau 10 : FDR de développement d'une hyperbilirubinémie sévère chez les nouveau-né de ≥ 35 SA (selon l'ordre d'importance approximatif).....	115
Tableau 11 : Les différents modèles de bilirubinomètres transcutanés et leurs caractéristiques	117
Tableau 12 : Evaluation visuelle de l'INN (Loi de Kramer)	127
Tableau 13 : score de BIND modifié	134
Tableau 14 : Les différents types de photothérapie selon le niveau d'irradiance – Caractéristiques, avantages et inconvénients	145
Tableau 15 : Liste non-exhaustive des mesures de dépistage vis-à-vis des risque à prendre en considération lors du suivi de l'enfant ayant comme ATCD un INN	162



Sommaire

Introduction	1
Méthodologie.....	4
A. Synthèse bibliographique	5
B. Rédaction des recommandations	5
C. Rédaction des cas cliniques.....	7
Définitions de l'ictère	8
Rappels	10
A. Phénotypes érythrocytaires	11
1. Le système ABO	11
2. Le système rhésus (RH)	12
3. Le système Kell	13
4. Autres systèmes.....	14
B. Rôle du test de Coombs dans le diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né	15
1. Test de Coombs indirect.....	15
2. Test de Coombs direct.....	16
C. Physiopathologie biliaire.....	18
1. Le métabolisme de la bilirubine	18
2. Caractéristiques propres au métabolisme néonatal	19
3. Facteurs impliqués dans la cholestase	21
Historique.....	22
Facteurs de risque	28
A. Facteurs néonataux.....	29
B. Facteurs familiaux	31
C. Facteurs périnataux	31
D. Autres	32
Cas clinique n°1	33
Cas clinique n°2	37
Cas clinique n°3	39

Etiologies	42
A. Ictère à bilirubine non-conjuguée	43
1. Déficit de la glycuco-conjugaison	43
1.1. Déficit transitoire de la glycuco-conjugaison	43
1.2. Déficit permanent de la glycuco-conjugaison	44
Cas clinique n°4	45
2. Augmentation de la circulation entéro-hépatique	47
2.1. Hypothyroïdie congénitale	47
2.2. Sténose pylorique	48
Cas clinique n°5	50
3. Résorption d'un saignement significatif	53
Cas clinique n°6	56
4. Hémolyses néonatales	59
4.1. Causes extrinsèques	60
Cas clinique n°7	63
Cas clinique n°8	66
4.2. Causes intrinsèques.....	68
Cas clinique n°9	73
B. Ictère à bilirubine conjuguée	76
1. Causes chirurgicales	76
1.1. Sans dilatation des voies biliaires : Atrésie des voies biliaires (AVB)	76
1.2. Avec dilatation des voies biliaires	80
Cas clinique n°10	82
2. Causes médicales.....	85
2.1. Cholangite sclérosante primitive (CSP)	85
2.2. Paucité ductulaire	86
2.3. Hépatite infectieuse	88
2.4. Mucoviscidose	96
2.5. Maladies métaboliques	97
2.6. Hépatite néonatale idiopathique	99

2.7. Autres.....	100
Cas clinique n°11	101
Cas clinique n°12	104
Cas clinique n°13	106
Cas clinique n°14	108
Conduite diagnostique	112
A. Le dépistage	113
1. Les bilirubinomètres transcutanés (BTC)	116
2. Le dépistage par application mobile.....	118
B. L’interrogatoire	121
1. Les antécédents familiaux	121
2. Informations capitales sur le nouveau-né.....	121
3. La recherche de contexte d’infection materno-foetale.....	122
C. L’examen clinique.....	123
1. Un syndrome cholestatique	124
2. Un syndrome hémolytique	124
3. Un syndrome infectieux	124
4. Des signes de déshydratation	125
5. Des signes d’hypothyroïdie.....	125
6. Des signes d’encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA)	125
7. La loi de Kramer	126
D. Les explorations paracliniques.....	128
1. Devant un ictère précoce	129
2. Devant un ictère prolongé	130
2.1. Prolongement d’un ictère précoce	130
2.2. Ictère récurrent ou nouvel épisode.....	130
3. Devant un ictère d’allure cholestatique	131
Complications	132
A. Complications des ictères à bilirubine non-conjuguée	133
1. Encéphalopathie hyperbilirubinémique.....	133

2. Syndrome de la bile épaisse (sludge)	137
B. Complications des ictères à bilirubine conjuguée	138
1. Troubles d'absorption des lipides	138
2. Cholangites	138
3. Cavités biliaires intrahépatique	139
4. Hypertension portale (HTP)	139
5. Syndrome hépatopulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).....	139
6. Ascite.....	140
Moyens thérapeutiques	141
A. Traitement de l'hyperbilirubinémie à BNC	143
1. Photothérapie.....	143
1.1. Principe d'action.....	143
1.2. Facteurs influençant l'efficacité	143
1.3. Types de sources lumineuses.....	147
1.4. Indications et contre-indications.....	147
1.5. Effets indésirables et mesures préventives	147
1.6. Conduite thérapeutique de la photothérapie	149
2. Exsanguino-transfusion (EST)	151
2.1. Indications	151
2.2. Effets secondaires	152
3. Traitements adjuvants	153
3.1. Immunoglobulines polyvalentes.....	153
3.2. Supplémentation en Albumine	153
3.3. Correction de l'anémie	154
B. Traitement de l'hyperbilirubinémie cholestatique	155
1. Intervention de Kasai	155
2. Supplémentation en vitamines et en lipides	156
3. L'acide ursodésoxycholique.....	157
C. Traitement d'un ictère dans le cadre d'un syndrome infectieux	158

Prévention primaire et suivi	159
A. Prévention primaire	160
B. Suivi	162
Algorithme de PEC	164
Conclusion	167
Résumés	169
Annexes	173
Références	178



Introduction

L'ictère néonatal (INN) constitue un vrai problème de santé publique au Maroc et dans de nombreuses communautés surtout les plus fragilisées d'entre elles. 60 à 80% des nouveau-nés dans le monde entier développent un ictère néonatal [1], une coloration jaunâtre de la peau, des conjonctives et des muqueuses en raison de l'augmentation du taux de bilirubine sérique, soit une bilirubinémie > 30 mg/L (50 µmol/L). On a aussi introduit les notions d'ictère sévère et gravissime, désignant respectivement une bilirubinémie > 200 mg/L (340 µmol/L) et > 245 mg/L (425 µmol/L), et qui révèlent très souvent des pathologies sévères et/ou évoluent vers des complications tout à fait évitables telles que l'encéphalopathie hyperbilirubinémique et l'insuffisance hépato-cellulaire. Dans la majorité des cas l'ictère néonatal est tout à fait bénin mais c'est un diagnostic qui doit être porté par un professionnel de santé bien conscient des caractéristiques de l'ictère physiologique, des signes faisant suspecter un ictère pathologique, de la nécessité de prise en charge urgente et adéquate pour éviter l'évolution potentielle vers des complications.

Les objectifs de développement durable (ODD) des Nations Unies en vigueur visent non seulement une réduction de la mortalité infantile, mais reconnaissent également les problèmes liés au handicap chez les enfants, et œuvrent donc pour un épanouissement et un bien-être à long terme des nouveau-nés. Conformément aux ODD, un intérêt majeur a été accordé à l'ictère néonatal, qui est en effet une cause évitable de séquelles à long terme.

En utilisant des techniques analytiques avancées sur les données disponibles et en conformité avec les Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting (GATHER), il a été estimé qu'en 2016 dans le monde entier, l'ictère néonatal représentait à peu près 8 décès d'enfants de moins de 5 ans par 100000 (IC à 95% : 7–9). Il a donc été classé 16ème cause de mortalité chez les moins de 5 ans. Mais la mortalité induite par l'ictère néonatal survient principalement au cours de la période néonatale. En effet, au cours de la période néonatale précoce (0 à 6 jours), il a été estimé que l'ictère a représenté 1309,3 décès par 100000 (IC à 95% : 1116,8–1551,3) et il a été classé au 7^{ème} rang mondial. Tandis que dans la période néonatale tardive (7 à 27 jours), il a été estimé que l'ictère représentait 187,1 décès par 100 000 (IC de 95% : 156,7–225,6). Il a donc été classé au 9^{ème} rang mondial. [2]

Malgré le fait que l'ictère néonatal soit fréquent en néonatalogie, l'incidence de ses causes et de ses complications évitables poussent à affirmer qu'il y a une insuffisance de prise de conscience par rapport au caractère multifactoriel et potentiellement urgent et fatal de l'ictère néonatal, d'où l'intérêt de sensibiliser les professionnels de santé et la population générale vis-à-vis de ce fléau. Le but de ce travail est donc de produire un guide de bonnes pratiques qui peut servir de référence dans la prise de décision médicale dans le cadre de l'ictère néonatal. Ce guide est un document à la fois didactique et pédagogique, donc qui fait d'abord un rappel des notions de base, mais qui est également alimenté par des algorithmes pratiques, des nomogrammes, des recommandations, et de cas cliniques inspirés de notre pratique quotidienne afin d'apporter en plus une illustration pratique capable d'assurer une stimulation intellectuelle du lecteur, une bonne assimilation des messages clés que l'on veut véhiculer et surtout un renforcement des compétences cliniques. Cependant, ce guide ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles et ne se substitue pas à la responsabilité individuelle des médecins vis-à-vis de leurs patients. Tout patient nécessite une prise en charge particulière à son contexte, son médecin traitant seul saura faire preuve d'une prise de conscience réfléchie et concertée.

La rédaction de ce travail a adopté un plan pratique et simple. Tout d'abord nous avons commencé par un rappel des définitions de l'ictère néonatal et des notions nécessaires à la compréhension des étiologies en cause. Puis nous avons abordé le contexte historique de l'ictère incluant l'approche thérapeutique au fil de l'histoire. Ensuite nous avons enchaîné avec les différents facteurs de risque et les différentes étiologies pouvant être révélées par l'ictère néonatal. Par la suite, nous avons abordé l'approche diagnostique devant l'ictère néonatal en passant par le dépistage, l'interrogatoire, l'examen clinique et les explorations paracliniques. Avant de passer à l'approche thérapeutique, nous nous sommes arrêtés sur les complications potentielles de l'ictère néonatal. Puis nous avons veillé à transmettre des messages clés en terme de prévention primaire et de suivi de l'ictère néonatal, avant d'annoncer des algorithmes de prise en charge résumant la conduite à tenir devant tout nouveau-né. Les sections « Facteurs de Risque » et « Etiologies » ont été alimentées au fur et à mesure de cas cliniques explorant les différentes causes de l'ictère néonatal en particulier celles qui relèvent de l'ordre des problèmes de santé publique qu'on rencontre dans notre contexte.



Méthodologie

A. Synthèse bibliographique

Nous avons commencé notre recherche bibliographique en avril 2020. Nous avons interrogé essentiellement le moteur de recherche PubMed, et moins fréquemment les bases de données de Elsevier et de Cochrane. Nous avons surtout utilisé les termes de recherche « neonatal jaundice », « neonatal hyperbilirubinemia », « kernicterus », et « phototherapy ». Nous avons consulté les essais cliniques, les méta-analyses, les recommandations thérapeutiques, les revues de synthèse et les encyclopédies médicales (notamment celles d'Elsevier) publiés en langue française et anglaise. La recherche bibliographique a été arrêtée en mars 2021.

La bibliographie a été gérée grâce au logiciel Zotero, puis exportée vers le logiciel MAXQDA pour analyse. 18% des documents que nous avons consultés ont été publiés avant l'année 2000, 32% ont été publiés entre l'année 2000 et 2010 (incluses), et 50% ont été publiés au-delà de l'année 2010. L'ouvrage le plus ancien qu'on a consulté, mis à part la Torah, est l'ouvrage qu'a soumis Dr. Timothée en 1785 à la Faculté de Médecine de Paris dans le cadre du concours qu'a lancé celle-ci pour résoudre la problématique de distinction entre l'ictère néonatal physiologique et pathologique.

B. Rédaction des recommandations

Dans notre rédaction des recommandations, nous nous sommes inspirés de plusieurs ressources, notamment les guides de prise en charge de l'ictère néonatal publiés par l'Association Américaine de Pédiatrie (AAP) en 2004 [3], par la Société Canadienne de Pédiatrie en 2007 [4], par le Collège Royal des Obstétriciens et des Gynécologues du Royaume-Uni en 2010 [5], par la Société Française de Néonatalogie en 2017 [6] et par les professionnels de santé de l'Etat de Queensland en Australie [7].

Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau ci-dessous). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes, les

recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les avis d'experts.

Tableau 1: Grade de recommandations avec leurs niveaux de preuve respectifs

Niveau de preuve scientifique	Grade de recommandations
<p><u>Niveau 1 :</u> -Essais comparatifs randomisés de forte puissance ; -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; -Analyse de décision sur des études bien menées.</p>	<p>Grade A (Preuve scientifique établie)</p>
<p><u>Niveau 2 :</u> -Essais comparatifs randomisés de faible puissance ; -Etudes comparatives non-randomisées bien menées ; -Etudes de cohortes.</p>	<p>Grade B (Présomption scientifique)</p>
<p><u>Niveau 3 :</u> -Etudes cas-témoins.</p> <p><u>Niveau 4 :</u> -Etudes comparatives avec biais ; -Etudes rétrospectives ; -Séries de cas.</p>	<p>Grade C (Faible niveau de preuve)</p>
<p>Bonnes pratiques, expériences cliniques du groupe de travail</p>	<p>Good Practice Point (GPP)</p>

C. Rédaction des cas cliniques

Nous avons choisi d'aborder surtout les étiologies relevant de l'ordre de notre pratique quotidienne et/ou qui constituent des fléaux de santé publique, sans oublier d'aborder aussi le caractère physiologique de l'ictère. Les figures affichées sur les cas cliniques ont été prises de sources électroniques fiables telles que le « BMJ case reports » et « Radiopaedia », mais aussi des archives numériques du service P5 du CHU de Rabat.

Les cas cliniques ont été placés dans les sections « Facteurs de risque » et « Etiologies » afin d'apporter une touche pratique et de renforcer les notions théoriques au fur et à mesure de la lecture. Ci-après la palette des thématiques que nous avons abordées dans nos cas cliniques :

Tableau 2 : Liste des thématiques abordées dans les cas cliniques

Numéro du cas clinique	Thématiques
1	La déshydratation
2	La prématurité et le jeûne prolongé
3	Ictère physiologique
4	L'hypotrophie
5	Hypothyroïdie
6	Traumatisme obstétrical
7	IFME RhD
8	IFME sous-groupes
9	Déficit en G6PD
10	Atrésie des Voies Biliaires
11	CMV
12	Syphilis
13	E. Coli
14	Streptocoque B



Définitions de l'ictère

L'ictère néonatal est une coloration jaune des téguments et des muqueuses du nouveau-né due à une hyperbilirubinémie, soit une bilirubinémie totale $> 30 \text{ mg/L}$ ($> 50 \text{ }\mu\text{mol/L}$), ou plus exactement $\geq 95^{\circ}$ percentile du nomogramme. [6]

On parle d'hyperbilirubinémie sévère (ou grave) quand la bilirubinémie totale est $> 200 \text{ mg/L}$ ($> 340 \text{ }\mu\text{mol/L}$) chez un nouveau-né. L'hyperbilirubinémie gravissime quant à elle, est définie par une bilirubinémie totale $> 245 \text{ mg/L}$ ($> 425 \text{ }\mu\text{mol/L}$) chez le nouveau-né.

N.B. : 1 mg/dL de Bilirubine = 10 mg/L = $17,1 \text{ }\mu\text{mol/L}$.

Recommandation : *Toute valeur de bilirubine s'interprète en fonction de l'âge du nouveau-né en heures et de ses facteurs de risque (voir nomogrammes dans la section « Annexe »). (Grade C) [3]*

En dehors de l'ampleur de l'hyperbilirubinémie, l'ictère néonatal peut aussi être caractérisé selon son allure clinique (cholestatique ou non-cholestatique), et selon sa répartition dans le temps :

-**Ictère précoce** : apparition clinique avant 24h de vie.

-**Ictère tardif** : apparition clinique après 7 à 10 jours de vie.

-**Ictère prolongé** : persistance après 14 jours de vie chez le nouveau-né à terme, ou après 21 jours de vie chez le prématuré et/ou l'hypotrophe.



Rappels

A. Phénotypes érythrocytaires

Les phénotypes érythrocytaires (ou groupes sanguins) sont déterminés par les antigènes membranaires de l'érythrocyte. Quand ces antigènes sont administrés dans un corps qui les reconnaît comme étrangers, ils peuvent être la cible d'anticorps naturels ou immuns, déclenchant alors une hémolyse. Cette administration d'antigènes peut survenir dans deux circonstances différentes : les accidents immunologiques transfusionnels et l'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME).

1. Le système ABO

Il est défini par la présence ou non des antigènes A et B sur les hématies, leucocytes, plaquettes mais aussi dans la plupart des cellules présentes dans les tissus et les sécrétions. Les anticorps anti-A et anti-B sont naturels, c'est-à-dire qu'ils existent de façon constante et naturelle chez les individus ne possédant pas les antigènes A et/ou B, en dehors de toute stimulation antigénique. Ainsi, les individus de groupe A produisent des anti-B, les individus de groupe B produisent des anti-A, et les individus de groupe O produisent des anti-A et des anti-B. Tandis que les individus de groupe AB ne possèdent aucun anticorps naturel dans le système ABO.

Tableau 3 : Génotypes et phénotypes du système ABO

Génotype	Phénotype	Antigènes	Anticorps
A/A ou A/O	A	A	Anti-B
B/B ou B/O	B	B	Anti-A
A/B	AB	A et B	Pas d'anticorps
O/O	O	Pas d'antigène	Anti-A et anti-B

2. Le système rhésus (RH)

Ce système comprend deux gènes voisins : RHD et RHCE. Les antigènes de ce système ne sont présents que sur les érythrocytes.

Le gène RHD code pour l'antigène D (RH1) qui, lorsqu'il est présent, confère le rhésus positif à l'individu. A l'inverse, les individus qui ne le possèdent pas sont identifiés comme rhésus négatif.

Il y a donc 3 combinaisons alléliques possibles conduisant à 2 phénotypes : D+ ou D-, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Génotypes et phénotypes du système rhésus

Génotype		Phénotype
Allèle 1	Allèle 2	
D	D	D+ (Rhésus positif)
D	Absent	D+ (Rhésus positif)
Absent	Absent	D- (Rhésus négatif)

Le gène RHCE de son côté code pour les antigènes C (RH2), E (RH3), c (RH4), et e (RH5) en formant 4 combinaisons. Ces antigènes sont antithétiques, c'est-à-dire que si l'un est absent, l'autre est forcément présent, et la présence de l'un n'élimine pas la présence de l'autre. Par exemple un individu peut avoir le phénotype suivant CcEe.

Notes d'attention :

-RH1, RH2, RH3, RH4, et RH5 désignent respectivement les antigènes D, C, E, c et e. La première étant la nouvelle nomenclature, et la deuxième l'ancienne.

-Le système rhésus comprend une cinquantaine d'antigènes, mais RH1, RH2, RH3, RH4 et RH5 sont les antigènes qui ont intérêt majeur dans la médecine transfusionnelle.

Contrairement aux anticorps anti-A et anti-B dits naturels, la grande majorité des anticorps dans le système rhésus résulte d'une réponse immunitaire induite par une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible. Cependant pour une raison inconnue, il n'est pas rare de détecter des anticorps « naturels » anti-E par exemple, chez les sujets E négatifs qui n'ont jamais été en contact avec l'antigène E.

On considère l'antigène D comme le plus immunogène, car près de 80% des sujets RH-transfusés avec du sang RH+ vont produire un anticorps anti-D pouvant persister plusieurs mois, voire plusieurs années. Une nouvelle exposition à l'antigène D va entraîner une réponse immunologique secondaire rapide pouvant conduire à des accidents immunologiques graves.

3. Le système Kell

Il s'agit du système le plus immunogène après le système Rhésus. Le système Kell possède 2 antigènes principaux : K (KEL1) et k (KEL2).

Tableau 5 : Génotypes et phénotypes du système Kell

Génotype		Phénotype
Allèle 1	Allèle 2	
k (KEL2)	k (KEL2)	K-k+
K (KEL1)	k (KEL2)	K+k+
K (KEL1)	K (KEL1)	K+k-

Les anticorps anti-K (KEL1) peuvent occasionner des accidents hémolytiques post-transfusionnels et des IMFE graves.

Recommandation : *Les antigènes du système Rhésus et Kell sont les plus immunogènes. Il faut donc les respecter en particulier chez les femmes en âge de procréer et chez les sujets polytransfusés. [8] (GPP)*

4. Autres systèmes

Trois autres systèmes d'antigènes « secondaires » doivent être connus et pris en considération dans les conflits immunologiques potentiels provoqués par une transfusion ou une grossesse incompatible : les systèmes Duffy (FY), Kidd (JK) et MNS.

B. Rôle du test de Coombs dans le diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né

On peut prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né pendant la grossesse en surveillant dès le début de cette dernière l'apparition d'anticorps immuns dans le sérum de la mère même si elle est primipare, au moyen de test de Coombs indirect. C'est ce qu'on appelle la recherche d'agglutines irrégulières (RAI).

En néonatalogie, quand on suspecte une maladie hémolytique du nouveau-né, il faut confirmer le diagnostic au moyen d'un test de Coombs direct. Ce dernier est réalisé sur un prélèvement sanguin néonatal pour chercher une fixation des anticorps maternels immuns sur ses hématies. Ces anticorps n'agglutinent pas spontanément, d'où leur nom "d'agglutines irrégulières". Pour les mettre en évidence, on aura recours à un réactif supplémentaire : un sérum anti-immunoglobulines humaines qui se fixe sur ces anticorps maternels, et entraîne une agglutination visible de ces anticorps. [9]

1. Test de Coombs indirect

Il met en évidence les anticorps contenus dans le sérum maternel. Il est réalisé en deux temps, d'où son nom de Coombs indirect.

Des hématies de référence d'un groupe sanguin connu sont incubés avec le sérum maternel. Si ce dernier contient des anticorps immuns, les anticorps se fixent au niveau des hématies de référence. A ce moment-là, aucune agglutination n'est visible, qu'il y ait ou pas d'anticorps immuns dans le sérum maternel. C'est pour ça qu'on ajoute le sérum anti-globulines humaines (contenant des anticorps anti-immunoglobulines maternelles), il se fixe alors sur les anticorps immuns maternels, donnant une agglutination visible. On pourra donc conclure à la présence d'anticorps immuns dans le sang maternel.

Un Coombs indirect positif signifie que le sérum maternel contient des anticorps dirigés contre les hématies fœtales, et qu'il y a un risque de maladie hémolytique néonatale. Il faudra donc identifier ces agglutines irrégulières puis les doser chaque 15 jour tout au long de la grossesse. En parallèle, une surveillance échographique permettra de suivre le développement

fœtal. En cas de souffrance fœtale, différents traitements peuvent être envisagés notamment des transfusions chez le fœtus sous guidage échographique.

2. Test de Coombs direct

Il met en évidence la fixation des anticorps maternels immuns sur les hématies du nouveau-né. Il est réalisé en un seul temps (d'où son nom de Coombs direct) sur un prélèvement sanguin du nouveau-né. Il est aussi utilisé pour le diagnostic des anémies hémolytiques auto-immunes. Là encore, qu'il y ait ou pas fixation au préalable des anticorps maternels sur les hématies du nouveau-né, rien n'est visible spontanément. Il faudra ajouter le sérum anti-globulines. S'il y a déjà fixation des anticorps maternels sur les hématies du nouveau-né, le sérum anti-globulines entraînera alors l'agglutination de ces hématies prouvant la fixation des anticorps maternels, et donc la positivité du test de Coombs direct.[9]

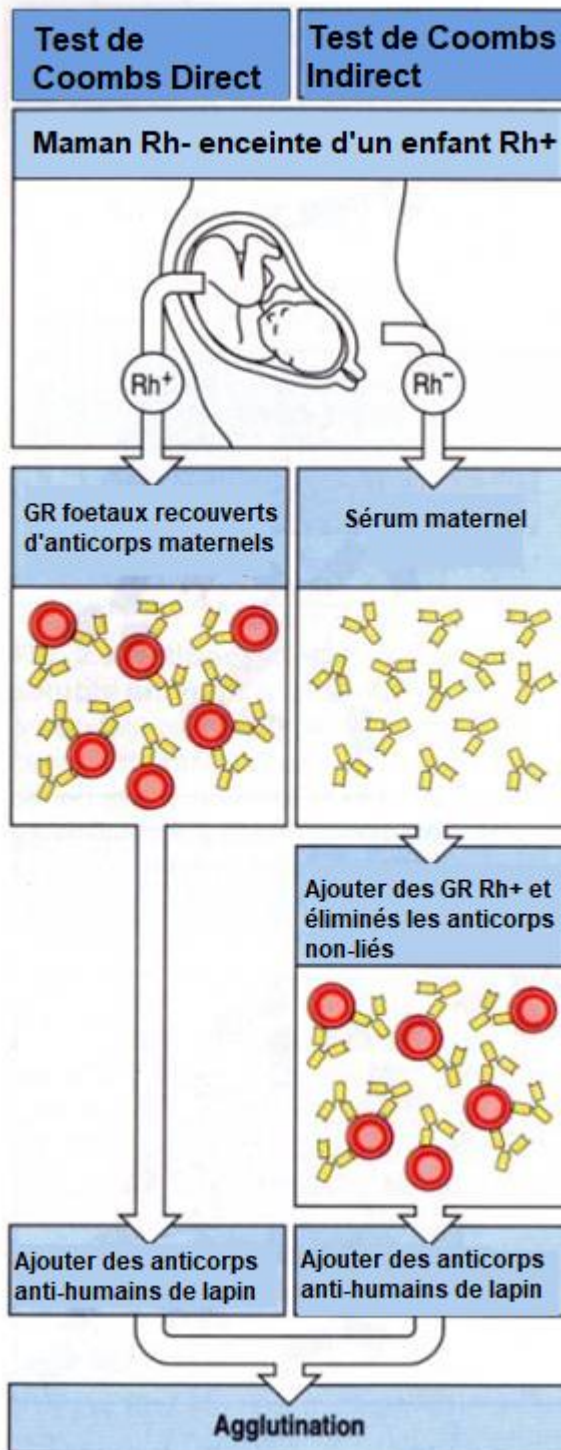


Figure 1: Application du test de Coombs dans l'identification de la maladie hémolytique néonatale [10]

C. Physiopathologie biliaire

Deux types de bilirubines peuvent être impliqués dans le développement de l'ictère néonatal selon l'étiologie :

-La bilirubine non-conjuguée (BNC) : elle circule dans le sang soit liée à l'albumine, soit non-liée à l'albumine. C'est le deuxième cas de figure qui est potentiellement neurotoxique, car cette bilirubine peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE).

-La bilirubine conjuguée (BC) : elle est hydrosoluble, donc elle peut être éliminée dans la bile. Elle ne traverse pas la BHE.

1. Le métabolisme de la bilirubine

Le métabolisme de la bilirubine se fait en trois étapes :

▪ **La production de la bilirubine :** La BNC est produite dans le système réticulo-endothélial essentiellement par catabolisme de l'hème sous l'action de l'hème-oxygénase (1 g d'hémoglobine libère 35 mg de bilirubine). Elle est ensuite transportée liée à l'albumine et captée par l'hépatocyte.

▪ **La conjugaison hépatique de la bilirubine (la glucuro-conjugaison) :** La glucuronyl-transférase conjugue alors la bilirubine avec l'Uridine diphosphate acide glucuronique (UDPGA), produisant la bilirubine conjuguée qui est hydrosoluble.

▪ **L'excrétion de la bilirubine et sa réabsorption :** La bilirubine conjuguée est ensuite excrétée dans la bile et les urines. Dans l'intestin, elle est réduite par des bactéries de la flore intestinale en urobilinogène pour être hydrolysée en BNC par la β -glucuronidase et réabsorbée par l'intestin pour rejoindre la circulation générale (cycle entéro-hépatique).

Note d'attention : Chez le fœtus, la bilirubine produite est éliminée de la circulation par l'intermédiaire du placenta. Ensuite le foie maternel conjugue puis excrète la bilirubine fœtale. [6]

2. Caractéristiques propres au métabolisme néonatal

Il y a un déséquilibre physiologique entre la production (8,5 mg/kg/24 h, soit 2 à 3 fois plus que chez l'adulte [11]) et l'élimination de la bilirubine chez tous les nouveau-nés. C'est ce qui donne naturellement une hyperbilirubinémie.

Ci-après un récapitulatif clarifiant ce déséquilibre physiologique distinguant le métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né de celui de l'adulte :

Tableau 6 : Causes de l'hyperbilirubinémie néonatale physiologique [6]

Hyperproduction de la bilirubine	Insuffisance de l'élimination de la bilirubine
<ul style="list-style-type: none">▪ L'hème-oxygénase est 8 fois plus concentrée chez le nouveau-né que chez l'adulte.▪ La masse de globules rouges (à demi-vie plus courte) est plus importante.	<ul style="list-style-type: none">▪ L'activité de la glucuronyl-transférase dans les 10 premiers jours de vie est réduite.▪ Le cycle entéro-hépatique est très actif du fait d'une activité augmentée de la β – glycuronidase.

Ce déséquilibre entre la production et l'élimination de la bilirubine peut être mieux assimilé à travers un raisonnement par analogie avec un évier partiellement ou totalement bouché (cf. figure 2). Dans cette analogie, le robinet représente les processus de production de bilirubine et le drain représente les processus d'élimination de la bilirubine. Lorsque la vitesse à laquelle la bilirubine est produite dépasse (robinet ouvert) la vitesse à laquelle la bilirubine peut être éliminée (drain bouché), le niveau de bilirubine dans la circulation augmente. Par conséquent, le déséquilibre relatif de ces processus détermine le degré de l'hyperbilirubinémie néonatale qui varie pour diverses raisons (cf. FDR et étiologies).

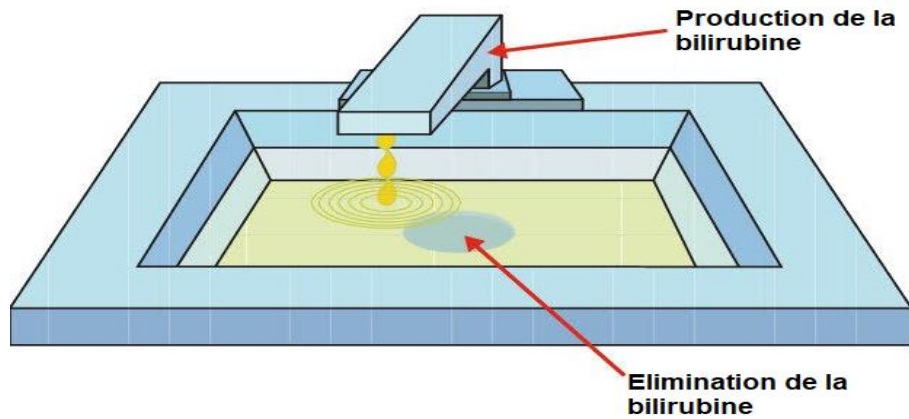


Figure 2 : Illustration du déséquilibre entre la production et l'élimination de la bilirubine par analogie avec un évier bouché. [12]

Note d'attention : le nouveau-né manque de bactéries intestinales pour oxyder la bilirubine en urobilinogène dans l'intestin. Donc la bilirubine reste inchangée dans les selles, ce qui leur confère une couleur jaune vif typique. [6]

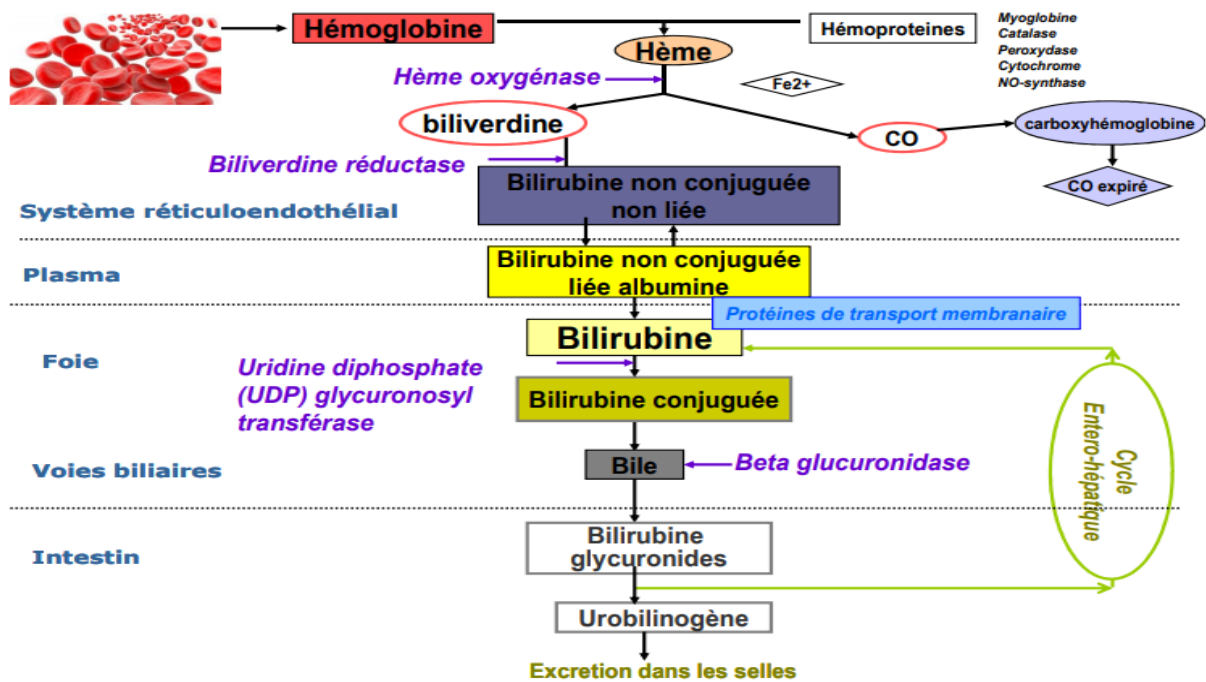


Figure 3 : Métabolisme de la bilirubine, selon le CNRHP (centre national de référence en hémiobiologie périnatale)

3. Facteurs impliqués dans la cholestase

La cholestase est définie par des manifestations liées à une diminution (voire un arrêt) du flux biliaire, ou à une anomalie de formation de la bile. Elle peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extra- et/ou intra-hépatiques, à des anomalies métaboliques ou infections affectant le foie, ou à une nutrition parentérale.

La production de bile est un processus actif faisant intervenir le transport d'acides biliaires et d'autres composés osmotiques dans le canalicule biliaire à travers un gradient de concentration. Cette concentration osmotique induit un mouvement passif d'eau dans le canalicule. Comme le montre la figure ci-dessous, des transporteurs actifs sont situés au niveau de :

- La membrane apicale de l'hépatocyte pour le captage à partir du sang sinusoidal :
 - NTCP (Polypeptide co-transporteur de Na/taurocholate),
 - OATP (Protéine transporteur d'anions organiques) et,
- La membrane canaliculaire (ou biliaire) pour l'exportation des sels biliaires :
 - la BSEP (Pompe d'exportation des sels biliaires),
 - cMOAT (Transporteur canaliculaire multispécifique d'anions organiques)
 - et MDR3 (Protéine de type 3 de résistance multidrogue).

L'expression de ces transporteurs est modifiée quand on est devant une hépatopathie ou un sepsis afin de protéger l'hépatocyte des effets cytotoxiques d'une concentration élevée des acides biliaires. [13]

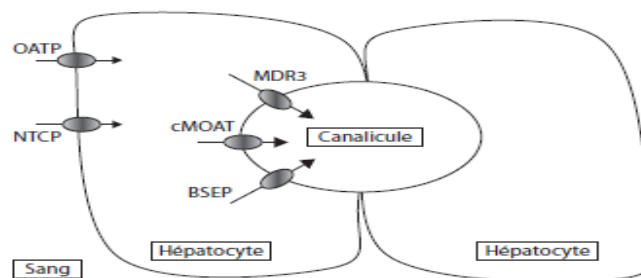


Figure 4 : Principales étapes de la production de la bile dans l'hépatocyte. [13]



Historique

Même si l'ictère est un signe bien connu de Claude Galien et de Hippocrate, il n'a été mentionné la 1^{ère} fois chez les nouveau-nés qu'en 1473 dans un ouvrage de Bartholomeus Metlinger, un célèbre médecin allemand du Moyen-Âge, qui pensait que le l'INN était dû à une obstruction des voies biliaires par le lait maternel. D'autres sources stipulent que l'INN est un phénomène qui avait même été mentionné bien avant cela sur la Torah (Gemara, (Shabbat 134a)) qui déconseillait la circoncision des nouveau-nés tant qu'ils étaient encore ictériques. Mais après consultation de ce verset, nous avons clairement pu constater que la Torah faisait plutôt allusion à la pâleur et non à l'ictère. « Si un bébé est pâle et que son sang n'est pas encore entré en lui, laissez-le attendre que son sang pénètre en lui, puis circoncisez-le. Le rabbi Natan a en outre raconté : À une autre occasion, je suis allé dans l'état de Cappadoce, et une femme est venue devant moi. Elle avait circoncis son premier fils et il était mort, puis elle avait circoncis son deuxième fils et il était mort. Comme elle craignait de circoncire le troisième par crainte qu'il ne meure également, elle l'a amené devant moi. J'ai vu qu'il était pâle. Je l'ai regardé et je ne pouvais pas voir en lui le sang de l'alliance, c'est-à-dire qu'il avait une carence en sang. Je lui ai dit : Attends que le sang entre en lui. Et elle a attendu, puis l'a circoncis, et il a vécu. »

Une chose est sûre, l'INN a dû être remarqué par les soignants à travers les siècles, mais la description scientifique et l'étude de ce phénomène semblent avoir commencé à la fin du 18^{ème} siècle. Le 29 décembre 1785, la Faculté de médecine de Paris a organisé un concours sur le thème de l'ictère avec la question suivante : « Décrire l'Ictère des nouveau-nés, et distinguer les circonstances où cet ictère exige les secours de l'art, et celles où il faut tout attendre de la nature ». Le fait qu'un tel concours ait été organisé suggère qu'on a dû trouver à l'époque que l'INN était d'un intérêt considérable. Le prix a été décerné à Dr. Jean-Baptiste Timothée Baumes qui avait décrit le parcours clinique de 10 cas de jaunisse néonatale et les a utilisés comme base pour discuter de ses théories sur les causes et les thérapies appropriées (à savoir l'utilisation de laxatifs comme la rhubarbe ou d'antispasmodiques naturels). [14] En 1847, Jaques Hervieux avait conclu suite à ses observations la nature majoritairement bénigne de l'INN en particulier de celui qui apparaît au cours des 2 à 4 premiers jours de vie et qui disparaît en 1 à 2 semaines ; et la progression céphalocaudale de l'INN. Il a également procédé à des autopsies chez des enfants décédés atteints d'INN et avait décrit la jaunisse du cerveau. En 1875, Johannes Orth constata sur l'autopsie d'un nouveau-né atteint d'INN une couleur jaune

intense des noyaux gris centraux, de la paroi du troisième ventricule, de l'hippocampe et des parties centrales du cervelet. En 1903, Christian Schmorl a inventé le terme kernictère (jaunisse des noyaux gris centraux) pour ce type de coloration. [15]

Puisque la plupart des nouveau-nés à l'époque étaient allaités au sein, on ne pouvait pas encore procéder à des comparaisons de l'incidence de la jaunisse chez ces derniers et ceux allaités au lait industriel. Mais la récurrence dans les familles nombreuses avait justement poussé les cliniciens à soupçonner une origine génétique. L'incompatibilité materno-foetale n'a été reconnue comme cause d'INN qu'en 1940, grâce au développement des connaissances en immunologie et la reconnaissance des groupes sanguins. Le baby-boom typique des années d'après-guerre a entraîné la multiplication de l'incidence des cas de maladies néonatales dans le monde. Mais grâce au développement de l'immunoglobuline anti-D en 1968 et à la généralisation de la prophylaxie par anti-D, l'hémolyse foetale étaient progressivement devenue rare dans les pays développés. Ces avancées ont alors permis de tirer des leçons concernant l'ictère hémolytique mais aussi d'élargir l'intérêt aux causes de l'ictère néonatal non hémolytique. [16]

Au fil de l'histoire, plusieurs thérapies ont été proposées par des savants pour palier à l'ictère. On retrouve notamment Michael Ettmuller, un médecin allemand qui avait recommandé en 1708 la supplémentation du lait maternel par du safran chez les nouveau-nés ictériques, [17] ou encore Nils Rosén von Rosenstein, un médecin suédois du même siècle qui recommandait de traiter l'INN par un laxatif naturel, la rhubarbe. D'un autre côté, certaines communautés s'adonnaient également à des pratiques folkloriques telles que le frottement de la peau ou l'utilisation de certaines infusions.

Une intervention remarquable a eu lieu en 1924 quand Alfred Purvis Hart, un cardiologue pédiatrique canadien, a effectué ce qu'il a appelé une «exsanguino-transfusion» sur un nouveau-né avec des antécédents familiaux comprenant six cas d'INN fatal. L'intervention a connu un réel succès, mais ce n'est que plusieurs années plus tard grâce au développement des connaissances immunologiques (en particulier l'identification des groupes sanguins), qu'on a pu comprendre le mécanisme de l'ictère néonatal par incompatibilité materno-foetale, et qu'on a pu ainsi sélectionner de manière plus rigoureuse le sang avec lequel on peut effectuer ce geste médical. [18]

Au début des années 50, l'hôpital général de Rochford à Essex avait mis en place une unité spécialement dédiée à la PEC des prématurés qui était gérée par l'infirmière J. Ward qui était convaincue que l'air frais et le soleil ne pouvait qu'être bénéfique aux petits bébés, elle les faisait sortir discrètement de manière régulière et les mettait sous le soleil. Elle se pressait à chaque fois pour remettre les bébés dans leurs incubateurs juste à temps pour la visite médicale. Peu de temps après, cette routine fut implicitement autorisée par les médecins, vu qu'elle n'affectait en rien la santé des bébés.

Un jour d'été en 1956, lors d'une visite médicale, J. Ward montra timidement un bébé prématuré aux médecins. Ce bébé avait l'abdomen entièrement exposé. Il était jaune pâle à l'exception d'un triangle de peau à contours nets et beaucoup plus jaune que le reste de l'abdomen. Les médecins lui ont alors demandé pourquoi elle avait peint son abdomen avec de l'iode. Elle a répondu qu'elle pensait que ça devait être le soleil, et que le bébé était initialement tout aussi jaune que ce triangle de peau qui avait été recouvert par un coin du drap. Les médecins de l'unité en sont restés là, et comme le nouveau-né s'était amélioré sous l'effet du soleil, il fût aussitôt autorisé à rentrer chez lui accompagné de sa maman. Cette routine a été poursuivie pour le reste des prématurés.

Quelques semaines plus tard, le sang d'un autre bébé profondément atteint de jaunisse a été envoyé au laboratoire. Après un délai inhabituel de transfert de quelques heures, la bilirubinémie a été rapportée à 130-140 mg/L. C'était si clairement faux qu'un autre échantillon frais a été porté directement au laboratoire. Le biochimiste RW. Perryman trouva alors 240 mg/L sur ce nouvel échantillon. Mais comme il ne pouvait pas comprendre pourquoi le 1^{er} échantillon affichait des valeurs plus basse de bilirubine, il entreprit de refaire l'estimation sur ce qui restait du spécimen du matin qui gisait encore en plein soleil sur le rebord de la fenêtre. Celui-ci affichait alors 90 mg/L.

Ces deux événements ont incité les scientifiques à examiner plus attentivement l'action de la lumière du soleil sur la bilirubine, et très rapidement ils ont pu constater que la bilirubine non-conjuguée était affectée par l'exposition à la lumière bleue en particulier. [19]

En juin 1957, lors d'une réunion de la Société de Biochimie tenue au King's College de Londres, le RJ Cremer et ses collègues ont alors présenté un article intitulé : « Photo-sensibilité

de la bilirubine sérique » où ils avaient décrit ce que nous considérons aujourd'hui comme l'une des plus grandes avancées de la médecine néonatale. [18]

C'est ainsi qu'une grande majorité de nouveau-nés ont été épargnés d'exsanguinotransfusions excessives, et que la photothérapie est devenue le traitement de référence des ictères à BNC en 1980. Les scientifiques anglais étaient à alors impatients de trouver une source de lumière artificielle de longueur d'onde appropriée qui pourrait être utilisée en toute sécurité pour obtenir les mêmes résultats tout en étant indépendant du climat anglais capricieux. Après plusieurs essais, les tubes fluorescents bleus simples étaient la meilleure alternative, car ils donnaient une lumière de haute intensité aux environs de 420 μm , correspondant au pic d'absorption caractéristique du sérum ictérique. [19]

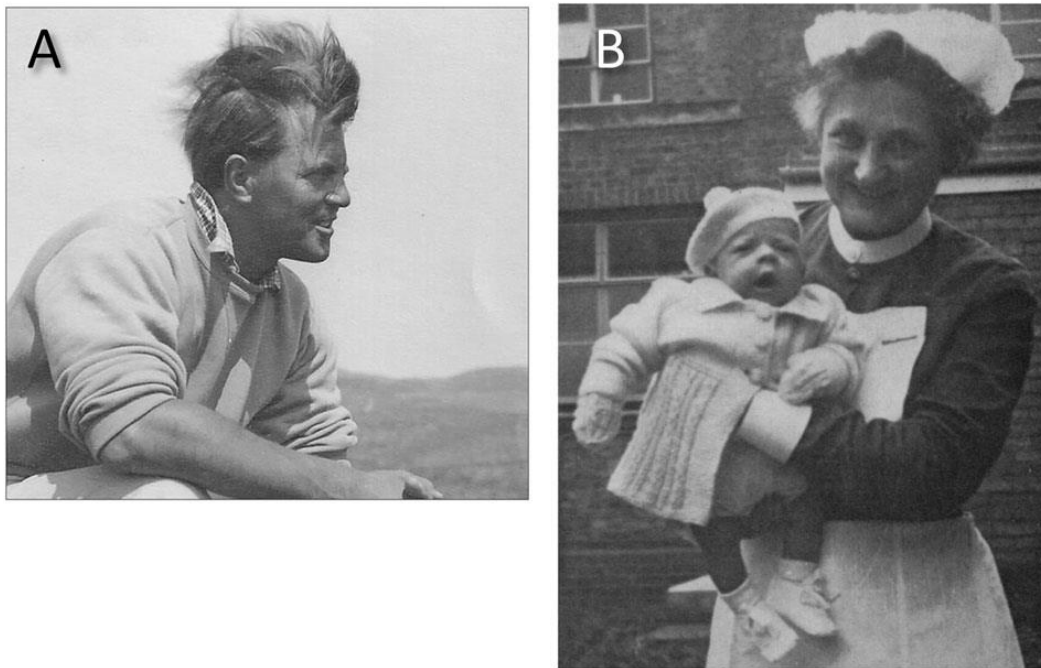


Figure 5 : A - Richard J Cremer ; B – Mademoiselle J. Ward en 1956 avec un des premiers nouveau-nés à avoir reçu la photothérapie à l'hôpital général de Rochford.

[18]



Figure 6: Infirmières exposant des nouveau-nés ictériques a la lumière du soleil.



Facteurs de risque

Tout nouveau-né est physiologiquement exposé au risque de présenter un ictère (*cf. physiopathologie biliaire*). Néanmoins plusieurs facteurs pathologiques peuvent majorer ce risque. Si certains d'entre eux sont non-modifiables comme l'origine ethnique, plusieurs autres restent des facteurs qu'on peut tout à fait contrôler et éviter grâce au suivi régulier de la grossesse, une diététique appropriée de la femme enceinte et allaitante, mais aussi un déroulement meilleur de l'accouchement dans des conditions d'asepsie rigoureuses, avec limitation de l'instrumentalisation de l'accouchement et du recours à l'ocytocine. Voici donc une palette des facteurs de risque surajoutés exposant au risque de développer un INN.

A. Facteurs néonataux

-**Le sexe masculin** : La bilirubinémie est particulièrement plus élevée chez les nouveau-nés hypotrophes de sexe masculin, en comparaison avec les nouveau-nés de sexe féminin. [20]

-**La prématurité** : Les prématurés ont un risque plus élevé d'INN sévère principalement en raison de l'augmentation de la production de bilirubine, de l'immaturité hépatique et de l'augmentation de la circulation entéro-hépatique de la bilirubine en raison de l'immaturité intestinale et du retard de l'alimentation entérale ;

-**Le faible poids de naissance** : La jaunisse est plus fréquente, sévère et prolongée chez les hypotrophes, avec plus de risques de produire des lésions neurologiques à des niveaux inférieurs de bilirubinémie. [21]

-**La polyglobulie** : Les nouveau-nés ont une production accrue de globules rouges parce que l'environnement intra-utérin est relativement hypoxique. Les concentrations moyennes d'hématocrite et d'hémoglobine provenant d'échantillons capillaires chez les nouveau-nés à terme en bonne santé sont respectivement de 61% (± 7) et de 19,3 g / dL ($\pm 2,2$). [22] La polyglobulie est définie comme une hématocrite ou une hémoglobine à 2 DS au-dessus de la valeur normale pour l'âge gestationnel et postnatal. Selon une étude américaine, 21 à 33,5% des nouveau-nés présentant une polyglobulie développent une hyperbilirubinémie. [23]

-**L'acidose** : Ceci pourrait être dû au fait que les anions organiques qui s'accumulent dans le plasma des nouveau-nés acidotiques peuvent entrer en compétition avec la bilirubine pour les sites de liaison sur l'albumine. [24]

-**La déshydratation** : un allaitement au sein mal conduit au cours des 3 premiers jours de vie (notamment quand les tétées sont trop espacées) peut entraîner une déshydratation du fait de l'augmentation de la réabsorption intestinale de la bilirubine suite au ralentissement du transit et donc de l'évacuation du méconium riche en bilirubine [5] ;

Recommandation : *Devant un ictère lié à la mauvaise conduction de l'allaitement, il faut augmenter la fréquence et le volume des tétées.* [25] (GPP)

Note d'attention : *L'insuffisance de l'accompagnement des jeunes mamans dans leur initiation à l'allaitement au sein fait que plusieurs nouveau-nés ne reçoivent pas un apport optimal de lait au cours des premiers jours de vie, ce qui entraîne une hyperbilirubinémie non-conjuguée en raison d'une augmentation de la réabsorption intestinale de la BNC. La jaunisse de l'allaitement doit être distinguée de la jaunisse du lait maternel, qui se manifeste généralement par un ictère à BNC prolongé, avec un début typique après le cinquième jour de vie et persistant au-delà de 2 semaines.* [26]

-**Le sepsis** : il prédispose les nouveau-nés à un INN sévère en raison d'une association d'une hémolyse excessive à un dysfonctionnement hépatocellulaire entraînant une stase biliaire intrahépatique [27] ;

-**L'hypoalbuminémie ou la prise de médicaments** se fixant sur l'albumine (paracétamol, diazépam, aminosides, furosémide...)

Note d'attention : *Une étude à Istanbul a étudié les effets neuroprotecteurs de l'hypothermie sur la toxicité induite par la bilirubine non-conjuguée (BNC) sur les neurones de souris. Ces deux éléments ont donc été mis en culture pendant 3 jours à des degrés différents de température : 37 ° C, 34 ° C, 32 ° C et 29 ° C. La conclusion était que l'hypothermie réduisait la mort neuronale induite par la toxicité de la bilirubine. Bien que l'hypothermie modérée ait de meilleurs résultats que l'hypothermie légère, une hypothermie profonde aussi basse que 29 ° C avait eu des effets néfastes sur la viabilité des cellules neuronales.*[28]

B. Facteurs familiaux

-**Origine ethnique** : L'incidence de l'INN est accrue chez les nouveau-nés originaires de l'Asie de l'Est et amérindiens. Les nouveau-nés africains sont moins affectés que les nouveau-nés non africains. Pour cette raison, une INN importante chez un africain mérite une évaluation plus approfondie des causes possibles, y compris un déficit en G6PD. [29]

-**Diabète maternel mal-contrôlé** (quel que soit le type) : l'hyperglycémie est à l'origine d'une hypoxie fœtale, qui est elle-même est à l'origine d'une hyperproduction de l'érythropoïétine et donc d'une polyglobulie [5] ;

-**Groupe sanguin O** et/ou rhésus D négatif, et/ou présence d'anticorps dans les systèmes Rhésus et/ou Kell [30] ;

-**Antécédents familiaux d'INN sévère ou de désordres génétiques** : déficit en G6PD, sphérocytose...[5]

C. Facteurs périnataux

-**Accouchement dystocique ou hypoxie périnatale** ;

-**Utilisation de médicaments au cours du travail** (telles que l'ocytocine ou encore la bupivacaine) ;

-**Instrumentalisation de l'accouchement ou traumatisme à la naissance** (ex. céphalématome) ;

-**Retard de clampage du cordon ombilical (au-delà de 60 secondes)**. [5]

Recommandation : *Le clampage tardif du cordon ombilical (30 à 60 secondes) est bénéfique car il augmente le niveau d'hémoglobine et les réserves de fer. Cependant, un délai d'une minute avant le clampage du cordon pourrait augmenter considérablement la concentration d'hémoglobine du nouveau-né et précipiter le besoin d'une photothérapie. Cette pratique doit donc être monitorée de manière rigoureuse.* [31] (GPP)

D. Autres

-Utilisation d'agents hémolytiques (ex. naphthalène ou produits à base de menthol) dans les populations à haute prévalence de déficit en G6PD. [5]

Cas clinique n°1

Vous recevez Ahmed, un nouveau-né âgé de 4 jours et issu d'une grossesse à terme non médicalisée, avec comme motif de consultation une hypotonie et un refus de téter. Vous notez à l'inspection les caractères illustrés par la figure ci-dessous en plus d'une hypotonie avec réflexes archaïques abolis :

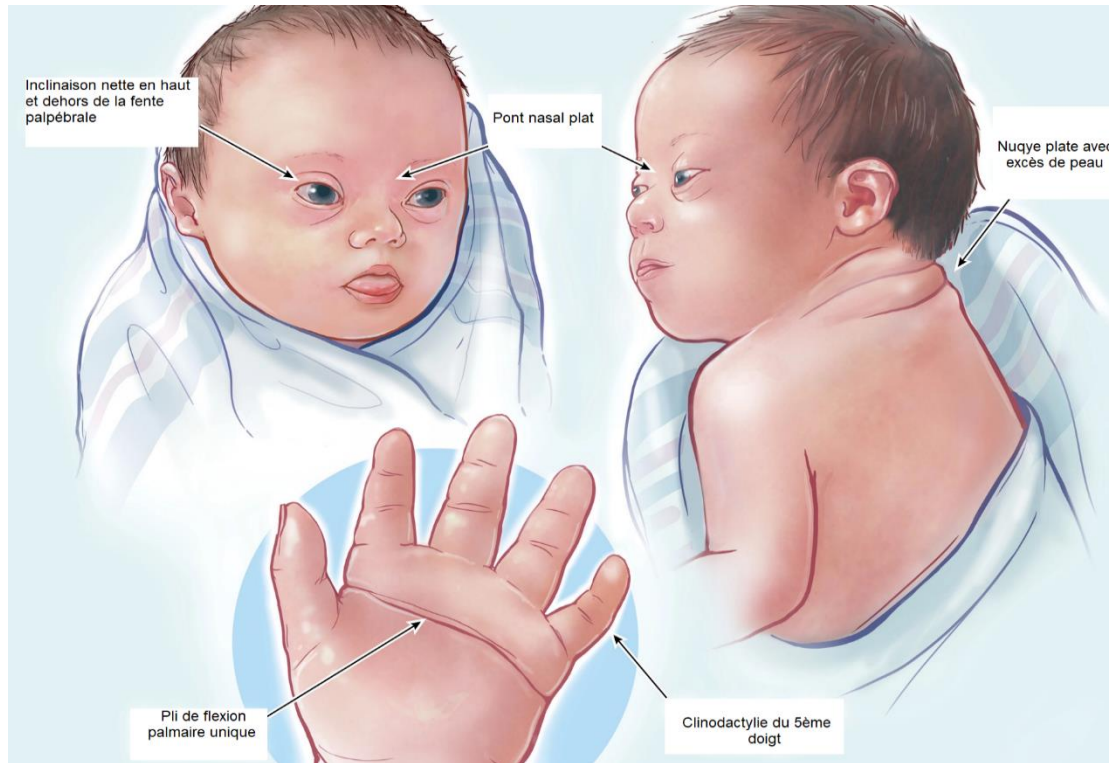


Figure 7 : (cf. Liste des illustrations)

1/ Quel diagnostic évoquez-vous ? Quelle est votre CAT ?

Vous notez aussi un ictère atteignant la tête, le cou, le tronc, les bras et les avant-bras. Les selles et les urines sont normo-colorées. Les yeux sont creux, le pli cutané est persistant, la FA déprimée et les muqueuses sèches. A la naissance, Ahmed avait un poids à 2500g. Il a depuis été allaité au sein de sa maman toutes les 4 heures, il mouille environ 2 couches /jour depuis sa naissance. Voici ses constantes actuelles : poids à 2000g, température à 37°C, FC à 170/min, TA à 75/50mmHg, FR à 53/min.

2/ Est-ce que cette perte de poids est normale ? Par quoi se définit la perte de poids physiologique chez le nouveau-né et à quoi est-elle due ?

3/ Sur quoi renseigne la notion « couches mouillées par jour » ?

4/ Que présente Ahmed en parallèle de son ictère ? Quelle est votre CAT immédiate?

Les résultats paracliniques reviennent : Hb à 16g/dl, Hématocrite à 56%, CRP à 2, GB à 5500 et PNN à 2000. Bilirubine totale à 120mg/l à prédominance indirecte à 113mg/l. Groupe sanguin « O + ». Test de coombs négatif. Natrémie à 150meq/l, urée à 0.8g/l.

5/ Quelle est donc la cause de l'ictère ?

6/ Pourquoi la photothérapie n'est pas indiquée dans ce cas ?

7/ Une étudiante vous demande comment cherche-t'on un pli cutané de déshydratation. Expliquez-lui.

Réponses :

1/ Il faut évoquer une trisomie 21 (syndrome de Down), à confirmer au moyen d'un caryotype. Il faut aussi faire un bilan malformatif : ETT à la recherche de malformation cardiaque et échographie abdominale à la recherche d'une malformation notamment rénale. Par ailleurs, il faut aussi demander systématiquement une TSH et T4 car l'hypothyroïdie transitoire est fréquente chez les nouveau-nés porteurs de trisomie 21.

2/ Non, cette perte de poids est pathologique car elle est à 16% par rapport au poids de naissance. La perte de poids physiologique ne dépasse pas 10% du poids de naissance, elle est essentiellement due à une régression physiologique des oedèmes.

3/ Elle renseigne sur l'état d'hydratation du bébé. Normalement un nouveau-né doit mouiller pendant les 6 premiers jours au minimum autant de couches que son âge en jours. Au de-là de l'âge de 6 jours, le nouveau-né devrait mouiller entre 6 – 8 couches / 24 heures.

4/Ahmed est déshydraté.

a. Admission du nouveau-né au service de néonatalogie.

b. 2 voies veineuses périphériques :

-Bilan : BST, BNC, BC + Ionogramme + NFS + Réticulocytes + Groupage sanguin + Test de Coombs + CRP + ECBU.

-Réhydratation IV : Sérum glucosé à 5% + 3,5g/L de NaCl + 1g/L de Ca²⁺ + 1,5g/L de KCl → 30 cc/kg (soit 60 cc) en 1 heure, puis 70 cc/kg (soit 140 cc) en 5h. Soit au total 200 cc en 6 heures.

c. Administration de lait maternel exprimé (LME) par sonde nasogastrique.

5/C'est un ictère sur déshydratation. Arguments en faveur : Yeux creux, pli cutané persistant, FA déprimée, muqueuses sèches, seulement 2 couches mouillées par jour, tachycardie, perte de poids excessive, Hématocrite élevée, hypernatrémie et urée élevée.

Chez les nouveau-nés qui se déshydratent les premiers jours de vie, il s'agit en général d'un problème d'apport, d'où l'importance de toujours vérifier la prise de seins et son efficacité en maternité avant d'autoriser la sortie. La trisomie 21 est aussi une situation à risque de déshydratations vu l'hypotonie de ces bébés.

6/ La photothérapie n'est pas indiquée dans ce cas car les valeurs de la bilirubinémie chez Ahmed sont inférieures à celles qui indiqueraient une photothérapie. Dans cette tranche d'âge (72h), la bilirubinémie doit être $\geq 270 \mu\text{mol/L}$ (à peu-près 160 mg/L) pour indiquer une photothérapie. Donc en-dessous de ces limites, le risque de complications liées à l'INN est très faible par rapport au risque de faire des complications liées à la photothérapie (aggravation de la déshydratation).

7/La présence d'un pli cutané doit être recherchée en pinçant pendant 1 seconde la peau dans le sens horizontal au-dessous de la clavicule, puis il faut relâcher et observer. Le pli sera alors qualifié d'« absent », « paresseux » ou « franc ».

Notes d'attention :

-Devant une déshydratation du nouveau-né, il faut vérifier : la prise de sein (tout en vérifiant qu'il n'y a pas d'hypotonie ou de frein de la langue) et la montée laiteuse chez la maman.

-Au total : C'est un ictère secondaire à une déshydratation sur problème d'apport lié à une hypotonie chez un nouveau-né trisomique 21.

Cas clinique n°2

Mme Aziza se présente aux urgences de la maternité du CHU pour CU rapprochées à 32SA. Elle est de groupe sanguin AB+. Elle est en possession de sérologies réalisées à l'occasion de sa première CPN : Toxoplasmose (IgG +, IgM -), Rubéole -, HBs +, VIH -, Syphilis (TPHA -, VDRL -). Elle ne prend aucun traitement et n'a pas reconsulté depuis sa 1^{ère} CPN.



Malgré une tocolyse bien conduite, il y a eu un échappement thérapeutique à l'issue duquel Aziza accouche par voie basse. Son bébé est de sexe féminin, poids à 950g et taille à 38 cm. L'APGAR du bébé est à 6 à la 1^{ère}, 5^{ème} et 10^{ème} minute.

1/ Classifiez la prématurité de ce nouveau-né.

A J2 de vie, le bébé toujours sous perfusion, commence à présenter un ictère cutanéomuqueux avec selles et urines normo-colorées. Le bilan biologique est en faveur d'une hyperbilirubinémie totale à 95mg/L à prédominance indirecte, avec CRP à 6, groupe sanguin AB+, Test de Coombs négatif, Hb à 19 g/dl, GB à 5400 et PNN à 2000.

2/ Caractérisez cet ictère.

3/ Quels sont les facteurs favorisant cet ictère ?

4/ Cet INN peut-il être dû à l'hépatite B ou à la toxoplasmose de la maman ?

5/ Est-ce que cet ictère est grave dans ce cas ? Argumentez.

6/ Cet ictère nécessite-t'il une photothérapie ?

7/ Quelles mesures sont aussi obligatoires chez la petite fille au vu du statut sérologique de la maman ?

Réponses :

1/ C'est une grande prématurité (naissance survenant entre 28 à 32 semaines et 6 jours d'aménorrhée).

2/C'est un ictère non-précoce d'allure non-cholestatique.

3/C'est un ictère favorisé par plusieurs facteurs : la prématurité, le faible poids de naissance, le jeune prolongé et la polyglobulie.

4/ Non, car l'hépatite B est majoritairement transmis pendant l'accouchement, et son incubation est de 1 – 6 mois. Il ne peut pas non plus être dû à la toxoplasmose de la maman, car elle était immunisée dès sa première CPN, donc pas de risque pour sa grossesse.

5/ Oui, il est grave car le taux de bilirubine est égal à 10% du poids de ce nouveau-né prématuré pesant 950 g, la prise en charge doit être urgente.

6/ Oui, car selon le nomogramme approprié à l'âge gestationnel et au poids de naissance : pour un âge à 38 heures, la photothérapie est indiquée à partir d'une BST > 100 µmol/L (soit à peu près 58 mg/L).

7/ Il faut procéder à une sérovaccination dès les 12 premières heures de vie : Immunoglobulines spécifiques anti-HBs 100 UI en IM (0,3 mL/kg) + 1^{ère} dose de vaccin en IM (point d'injection différent). Ensuite il faut poursuivre la vaccination selon un schéma à 4 injections : J0, M1, M2, et M6.

Cette sérovaccination doit être accompagnée d'une toilette antiseptique à la naissance, d'une recherche d'Ag HBs à J15 de vie, et d'un titrage anti-HBs à 1-4 mois du dernier rappel vaccinal.

Il serait aussi judicieux de procéder à un dépistage du VIH et de la Syphilis pour pouvoir assurer une PEC adéquate de manière précoce.

Note d'attention :

Il s'agit d'un ictère physiologique chez un grand prématuré, cet ictère étant aggravé par le jeune prolongé et la polyglobulie.

Cas clinique n°3

Vous recevez Mme Sanaa qui vous consulte au sujet d'une jaunisse qu'a présentée sa fille Hajar à partir de H4 de vie, pour laquelle elle n'a pas consulté et qui s'est aggravée. Hajar est aujourd'hui âgée de 7 jours, elle est issue d'une grossesse à terme, très mal suivie mais apparemment sans contexte infectieux. L'accouchement a eu lieu à domicile. Vous n'avez donc accès à aucun détail technique, mais Mme Sanaa vous assure que la naissance de Hajar s'est déroulée de manière strictement normale comme il a été le cas au cours de ses grossesses antérieures. Mme Sanae est âgée de 35 ans et elle est à G4P4.

Vous examinez Hajar : elle présente effectivement un ictère cutanéomuqueux généralisé atteignant même les paumes des mains et les plantes des pieds. Elle est hypotonique, et présente un réflexe de succion faible et un pli cutané pâteux. Elle a un poids à 2200g, une taille à 47cm, et un PC à 35cm. Les urines et les selles sont normocolorées. Pas de HSMG.

Vous décidez d'hospitaliser la petite fille.

1/ Caractérisez cet ictère, tout en mentionnant son niveau de gravité selon la loi de Kramer et l'estimation de la BST chez cette fillette.

2/ Quels bilans allez-vous effectuer ?

Le groupe sanguin de Mme Sanaa et de son enfant est O+. Le reste du bilan de l'enfant est comme suit : bilirubine totale à 352mg/l à prédominance indirecte à 338mg/l, hémoglobine à 19.6g/dl, CRP à 5, urée à 0.20 g/l et la natrémie à 138 meq/l. Groupe sanguin B+. Test de Coombs direct négatif. Le reste du bilan est sans particularité.

3/ Quelle est donc la cause de cet ictère ?

Hajar a été mise en condition et mise sous PTI avec majoration des apports. Quelques heures après son hospitalisation, elle a présenté un état de mal convulsif.

4/ Quelle est l'étiologie la plus probable de cet état de mal convulsif ? Quelle est votre CAT ?

L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'ictère, le taux de bilirubine indirect est passé à 220 mg/l après 6 h de photothérapie intensive et à 110mg après deux jours d'une

photothérapie conventionnelle.

5/ Vous donnez rendez-vous à Mme Sanae et son enfant dans un mois. Quels examens paracliniques doit réaliser Hajar ?

Après 1 an, Hajar présente une absence de la tenue assise, une persistance des réflexes archaïques et mauvaise préhension volontaire, en parallèle avec une hypoacousie.

6/ Que signifient ces manifestations ?

Réponses :

1/C'est un ictère précoce d'allure non-cholestatique, d'un niveau de gravité 5 selon la loi de Kramer. La BST est probablement > 180 mg/L.

2/Mme Sanae : Groupage ABO et Rh.

Hajar : Groupage ABO et Rh, Test de Coombs direct, NFS, CRP, Bilirubine totale et indirecte, ECBU, ionogramme et urée.

3/C'est un ictère grave sur polyglobulie chez un bébé hypotrophique avec consultation tardive.

*4/C'est fort probablement dû à une encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA).
Il faut :*

-Mettre le nouveau-né en position de sécurité en le couchant sur le côté, libérer les voies aériennes, évaluer les constantes vitales notamment la température et la glycémie capillaire et observer.

-Diazépam 0,5mg/kg en IR. Puis : Perfusion de Phénobarbital 20mg/kg pendant 30min.

5/Une IRM cérébrale, un EEG et un examen auditif pour faire le bilan lésionnel de la toxicité de la bilirubine sur le cerveau et la 8^{ème} paire crânienne.

6/ Hajar présente un retard psychomoteur avec une atteinte de la 8^{ème} paire crânienne. Ces manifestations signent la complication de l'INN par une l'encéphalopathie hyperbilirubinémique chronique (ictère nucléaire).

Note d'attention :

Une cause banale (ici la polyglobulie) peut être à l'origine d'un ictère grave avec retentissement neurologique.

Le terrain (ici le faible poids) constitue une situation aggravante.

Le retard de consultation (encore fréquent chez nous) est une cause contributive.



Etiologies

Avant d'arriver aux explorations paracliniques, le clinicien doit être capable de s'orienter vers tel ou tel ensemble d'étiologies grâce à l'interrogatoire et à l'examen clinique. Donc à travers l'interrogatoire, nous aurons accès à plusieurs informations capitales, notamment la répartition de l'ictère dans le temps, c'est-à-dire sa date d'apparition et son évolution au fil des jours. A travers l'examen clinique aussi, nous allons pouvoir soustraire d'autres informations importantes notamment l'ampleur de l'ictère, la présence ou l'absence de signes cholestatiques...

Note d'attention : *Pour avoir une idée sur les étiologies les plus communément trouvées dans notre contexte marocain, une étude a été réalisée au CHU de Marrakech sur un échantillon de 329 nouveau-nés ictériques. Elle a recensé les étiologies suivantes : infection néonatale (35%), IFME (32,9%) avec 18,3% dans le système ABO, 13,7 dans le système Rh, et 0,9% dans les sous-groupes, céphalhématome et/ou BSS (3%), hypothyroïdie (1,2%), cholestase hépatique (0,6%), ictère physiologique (10,6%), et en enfin 6,7% de cause indéterminée. [32]*

Ci-après une palette non-exhaustive des étiologies de l'INN :

A. Ictère à bilirubine non-conjuguée

1. Déficit de la glycuco-conjugaison

1.1. Déficit transitoire de la glycuco-conjugaison

❖ Ictère simple :

-Physiologique : Il débute souvent à J2 de vie, fait un pic à J3 chez le nouveau-né à terme, et à J5-J6 chez le prématuré [33], puis disparaît avant J10 chez le nouveau-né à terme et avant J21 chez le prématuré. L'examen clinique est strictement normal hormis l'ictère lui-même qui doit d'ailleurs être modéré sur fond rose sans atteinte palmo-plantaire. L'hyperbilirubinémie non-conjuguée est modérée [34]. Souvent il ne nécessite pas de traitement. Il faut rassurer les parents et assurer un suivi du bébé. [35]

Recommandation : *Devant un INN supposé « simple », il faut au moindre doute hospitaliser le patient pour explorer son ictère car un ictère simple peut coexister avec un ictère pathologique. (Grade C)*

-Dû au lait maternel : Le lait maternel contient chez certaines mamans une grande quantité de la β -glucuronidase qui transforme la BC en BNC[36], des lipoprotéine-lipases et des acides gras non-estérifiées (AGNE) qui inhibent le métabolisme normal de la bilirubine [37]. L'ictère débute vers J5-J6 ou dans les suites d'un ictère physiologique, il fait un pic à 14-21 jours, et disparaît vers l'âge de 3 mois si l'allaitement maternel est maintenu. C'est un ictère modéré et isolé, tant cliniquement que biologiquement. Cet ictère diminue après interruption de l'allaitement maternel ou chauffage du lait (*lipoprotéine-lipase thermosensible*). Néanmoins il ne justifie plus un arrêt temporaire de l'allaitement ni même un chauffage du lait.

Recommandation : *Il faut implanter un programme de soutien à l'allaitement dans tous les établissements où naissent les bébés. (GPP)*

1.2. Déficit permanent de la glycuco-conjugaison

❖ **Maladie de Gilbert :**

C'est un déficit partiel de l'activité de la glucuronyl-transférase. C'est une maladie qui est fréquente et bénigne. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif. Elle est fréquente chez les caucasiens et les asiatiques.

❖ **Maladie de Crigler-Najjar :**

C'est une absence totale d'activité de la glucuronyl-transférase. C'est une maladie exceptionnelle et grave. On distingue deux variétés de cette maladie selon sa sensibilité au Phénobarbital : type I et type II. Dans le type II, le Phénobarbital entraîne une décroissance rapide de la bilirubinémie. Dans le type I, les nouveau-nés doivent être maintenus sous photothérapie quotidienne (10 à 12 heures / jour).

Cas clinique n°4

Omar, un nouveau-né âgé de 3 jours vous est référé pour une évaluation d'ictère cutanéomuqueux qui s'est installé à J2 de vie. La maman vous informe qu'au début, la jaunisse était uniquement localisée au front avant de s'étendre au thorax. Elle allaite son bébé toutes les 3 heures. Il n'y a pas eu de changement dans la couleur de ses selles ni de ses urines, et le nombre de couches mouillées est chiffré à 1, 2, 3, et 4 respectivement à J1, J2, J3 et J4.



Omar est issu d'une grossesse menée à terme et bien suivie, et d'un accouchement par voie basse. Il a depuis été en excellent état de santé en dehors de sa jaunisse.

1/ Évaluez la gravité de l'ictère selon la loi de Kramer ? A quelles valeurs de bilirubinémie ce niveau de gravité est-il associé ?

La BTC de l'enfant est à 85 mg/L.

2/ Que pensez-vous de cette valeur ?

3/ Quelle est l'étiologie la plus probable de cet ictère ? Pourquoi ?

4/ Quelle thérapie serait alors la mieux appropriée si la théorie de l'INN physiologique est confirmée ?

5/ Un étudiant vous demande si on pourrait augmenter la fréquence de la prise du sein pour accélérer la résolution de l'ictère. Répondez-lui.

6/ Quel aura été la 1^{ère} étiologie à évoquer si le même tableau clinique s'était manifesté à J5 avec pic à J15 ? Faudra-t-il arrêter l'élément en cause ?

7/ Quels seront les modalités de suivi ?

Réponses :

1/ Il s'agit d'un INN de niveau de gravité 2 selon la loi de Kramer. Ce niveau est associé à des valeurs de bilirubinémie aux alentours de 50-120 mg/L.

2/ La valeur de BTC correspond à celle estimée selon la loi de Kramer. Cette valeur est largement au-dessous du seuil de bilirubine nécessaire (270 $\mu\text{mol/L}$, soit 158 mg/L) pour réaliser une photothérapie pour un nouveau-né à terme, sans FDR, et à J3 de vie.

3/ Il s'agit fort probablement d'un ictère physiologique, parce qu'il s'est installé après 24 heures de vie chez un enfant qui est en excellent état de santé en dehors de sa jaunisse (ictère isolé), d'autant plus que la bilirubinémie n'atteint pas des chiffres élevés indiquant une photothérapie (voir courbes de référence).

4/ Aucune thérapie n'est nécessaire. Il faut rassurer la maman (l'ictère physiologique fait d'habitude un pic à J3, d'où l'extension au thorax) et continuer l'allaitement selon le même rythme, à condition que l'ictère disparaisse au bout de 10 – 14 jours de vie maximum.

5/ La fréquence actuelle de l'allaitement est tout à fait adéquate aux besoins du bébé. Il faut éviter le forcing chez le bébé, d'autant plus que le bébé ne présente aucun signe de déshydratation (argument appuyé par le chiffre de couches mouillées). Au vu de la chronologie de l'ictère et de l'état du bébé, l'ictère sera fort probablement spontanément résolutif.

6/ On aura alors évoqué un ictère au lait maternel. Non, ça ne serait pas une indication à l'arrêt du lait maternel.

7/ Il faut assurer un suivi régulier du nouveau-né pendant les 10 premiers jours ou jusqu'à résolution de l'ictère, au moyen du bilirubinomètre transcutané (BTC), mesure du poids de l'enfant et sa comparaison par rapport au poids de naissance, l'évaluation des apports nutritionnels, et la quantification du nombre de selles et de couches mouillées par jour.

Note d'attention :

Bien que l'ictère néonatal peut révéler des étiologies graves, il faut savoir détecter un ictère physiologique quand tous les éléments cliniques et biologiques sont en sa faveur.

2. Augmentation de la circulation entéro-hépatique

Tout ralentissement du transit intestinal accentue la déconjugaison dans l'intestin de la bilirubine initialement conjuguée dans le foie et sa réabsorption.

2.1. Hypothyroïdie congénitale

Ces nouveau-nés peuvent présenter certaines caractéristiques cliniques associées à un ictère prolongé tels que : un faciès myxoedémateux, une macroglossie, des fontanelles larges, une distension abdominale avec éventuellement une hernie ombilicale, une hypotonie responsable d'une difficulté à la succion, une hypoactivité et un sommeil important. Ces nouveau-nés présentent souvent aussi un retard d'émission du méconium et une constipation. Parfois l'hypothyroïdie peut être très subtile, d'où l'intérêt d'un dépistage néonatal systématique, car l'hypothyroïdie si non traitée sera responsable d'un retard statural et d'un déficit intellectuel sévère. La surveillance du développement psychomoteur et staturo-pondéral est donc primordiale surtout pendant les 3 premières années de vie si le traitement par L-thyroxine a été instauré de manière précoce. L'ictère quant à lui, disparaît quelques jours après la mise en œuvre du traitement hormonal substitutif. Au Maroc, le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale commence à être réalisé dans certains CHU et sa généralisation est proche.

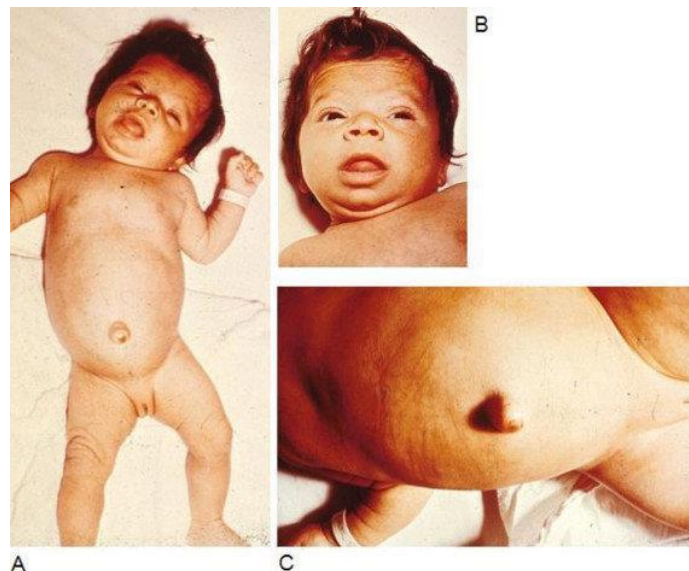


Figure 8: Nourrisson de 3 mois présentant une hypothyroïdie congénitale. A- Posture hypotonique B- Faciès myxoedémateux, macroglossie C- Distention abdominale avec hernie ombilicale. [38]

2.2. Sténose pylorique

C'est un épaissement des fibres musculaires du pylore qui survient chez un bébé jusque-là bien portant, qui après un intervalle libre de 3 semaines environ commence à régurgiter puis à vomir. Ces vomissements sont de plus en plus prononcés, faits de lait caillé, en jet et à distance des repas et plus abondants que le repas ingéré faisant suggérer une stase gastrique. La constipation est associée du fait de la sous-alimentation. L'examen clinique devra évaluer l'état d'hydratation du bébé mais aussi mettre en évidence l'olive pylorique à 2 – 3 cm de la ligne médiane sous le rebord hépatique. L'échographie est l'examen clé et permet de mettre en évidence une cible à paroi hypoéchogène au niveau pylorique avec un muscle pylorique d'épaisseur > 3 mm et un canal pylorique de longueur > 15 mm. L'urgence est de corriger les données de l'ionnogramme (spoliation chlorée, déplétion potassique et déshydratation) avant de procéder à la pylorotomie extra-muqueuse de Fredet.

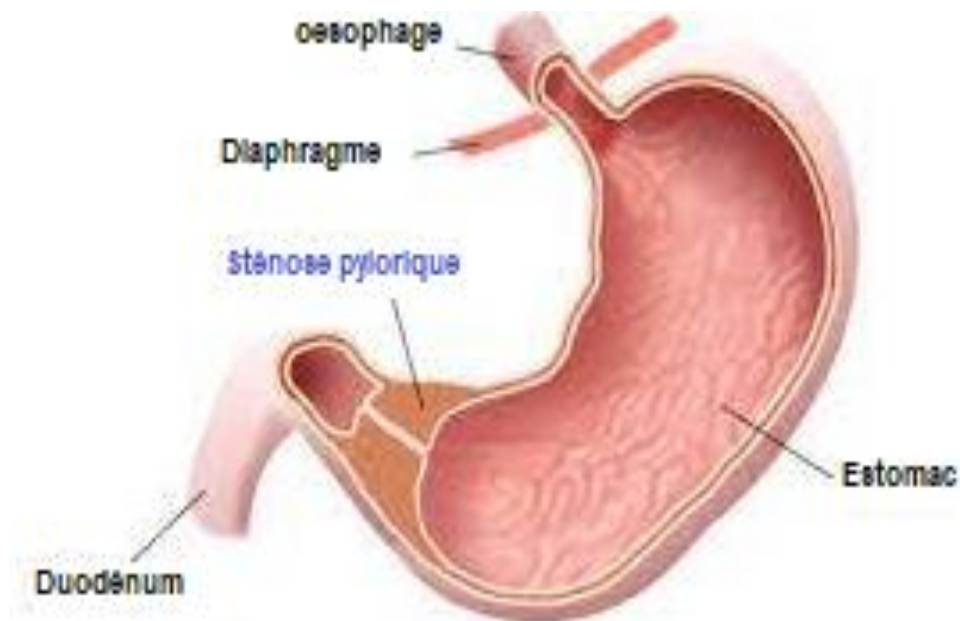


Figure 9: Sténose pylorique sur un schéma anatomique



Figure 10: Echographie abdominale objectivant une épaisseur du muscle pylorique à 5,8 mm et un canal pylorique à 17,9 mm en faveur d'une sténose pylorique. [39]

Cas clinique n°5

Vous êtes de garde aux urgences. Une maman angoissée vient vous consulter pour son bébé à J23 de vie qui est ictérique depuis J5 et qui « n'a pas l'air d'aller bien » selon les dires de cette dernière. Elle vous explique qu'elle a été rassurée par son entourage du fait que la jaunisse soit très commune chez les nouveau-nés. Mais elle a remarqué qu'en plus de la jaunisse, l'état de son enfant se détériore de plus en plus. N'ayant pas eu de problème de santé particulier avec ses enfants antérieurs, elle vous dit qu'elle « constate clairement que celui-ci a un problème ».

1/ Que pensez-vous de l'attitude initiale de la maman ? Que lui dites-vous ?



A l'examen du bébé, vous notez qu'il est hypotonique avec réflexes archaïques diminués et une macroglossie. Les selles et les urines sont normo-colorées. Le poids est à 2100g, la taille à 48cm, et le PC à 35cm.

2/ Caractérissez cet ictère.

3/ Quelle exploration paraclinique en particulier jugez-vous indispensable mis à part le bilan typique de 1^{ère} intention de l'INN ? Pourquoi ?

Les résultats de laboratoire reviennent : Bilan infectieux négatif. BT à 170mg/l à prédominance indirecte 156mg/l, groupe sanguin « O + », Test de Coombs négatif, Hb à 14g/dl, CRP à 1. TSH à 35mUI/l (Nle < 20 μ U/mL). ECBU stérile.

4/ Quel diagnostic retenez-vous ? Sur quels arguments cliniques et biologiques vous êtes basés ?

5/ Quels autres signes cliniques sont vus dans cette atteinte ?

6/ Quel traitement sera donc le plus adéquat ?

7/ A quoi peut-être dûe l'hypothyroïdie néonatale ?

L'évolution est marquée par la diminution de l'ictère avec amélioration du réflexe de succion et des réflexes archaïques. Le bébé est prêt à sortir avec un poids à 2350g, une taille à 48cm, et un PC à 35 cm. Cependant la maman reste très inquiète, elle vous demande quel impact aura cette maladie sur la santé surtout mentale de son enfant.

8/ Que répondez-vous à la maman ?

Réponses :

1/ La maman aurait dû consulter plus tôt. Il faut lui expliquer que l'INN est effectivement très fréquent, qu'un ictère physiologique apparaît effectivement après 24H de vie, mais qu'il décroît normalement au fil des jours à partir du 5^{ème} jour de vie, et disparaît complètement vers J10. Il faut aussi insister sur le fait que l'ictère physiologique n'est accompagné d'aucune anomalie clinique. Et enfin, la bénignité de l'ictère doit toujours être jugée par un professionnel de santé.

2/ Cet ictère est non-précoce et prolongé, d'allure non-cholestatique et accompagné d'autres anomalies cliniques (hypotonie, diminution des réflexes archaïques et macroglossie).

3/ La TSH parce que l'enfant manifeste des signes d'hypothyroïdie congénitale.

4/ C'est un ictère sur hypothyroïdie. Arguments : ictère prolongé d'allure non-cholestatique, hypotonie, macroglossie, TSH $\geq 20 \mu\text{U/mL}$.

5/ Somnolence marquée, peau marbrée, élargissement des fontanelles antérieure et postérieure, constipation, distension abdominale. Mais ces signes peuvent faire défaut à la période néonatale d'où l'intérêt du dépistage systématique.

6/ Levothyrox (L-thyroxine) 8 à 13 $\mu\text{g/kg/j}$ à vie.*

7/ L'hypothyroïdie néonatale peut être due à une athyréose, une ectopie thyroïdienne, un trouble d'hormonogénèse, une résistance aux hormones thyroïdiennes, un déficit en Thyroxin-binding protein, un pan-hypopituitarisme, ou encore à des causes maternelles telles que : la thyroïdite (passage transplacentaire d'anticorps), la prise médicamenteuse (anti-thyroïdiens de synthèse, Amiodarone, lithium, iode), carence en iode.

8/ Les enfants hypothyroïdiens ont un développement staturo-pondéral et psychomoteur normal, si le traitement est pris de manière précoce et selon les doses prescrites. Il est aussi important de faire un suivi régulier surtout au cours des 3 premières années de vie pour évaluer l'efficacité du traitement et donc avoir un pronostic meilleur. Le traitement ne doit jamais être interrompu.

Note d'attention :

Ce cas clinique révèle un autre problème de santé publique : l'hypothyroïdie congénitale. Celle-ci est systématiquement dépistée dans les pays développés. Au Maroc son dépistage systématique a été initié dans quelques CHU.

D'un autre côté, ce cas clinique souligne aussi l'insuffisance de la sensibilisation de la population vis-à-vis de la jaunisse néonatale. En effet cette maman est au courant que la jaunisse est commune chez les nouveau-nés, mais elle ignore son caractère potentiellement grave dans quelques cas, d'où l'absence de consultation précoce auprès des structures sanitaires.

3. Résorption d'un saignement significatif

Les plus fréquemment retrouvés sont la bosse séro-sanguine et le céphalhématome qu'il faudra savoir distinguer sur le plan clinique, mais aussi grâce à l'évolution clinique. Ces saignements sont fréquemment retrouvés dans un contexte d'accouchement dystocique.

Tableau 7 : Traits distinctifs entre la bosse séro-sanguine, le céphalhématome et l'hématome sous-galéal.

	Bosse séro-sanguine (BSS)	Céphalhématome	Hématome sous-galéal
Siège	Sous-cutané. Peut chevaucher les sutures.	Sous-périosté. Ne peut pas chevaucher les sutures.	Entre l'aponévrose et le périoste. Chevauche les sutures.
Aspect	Mal limitée, molle et allongée	Bien limitée, rénitente et arrondie	Etendu, recouvre le vertex, diffuse au cou et au front, et décolle les oreilles. Provoque une augmentation rapide du PC (1 cm = 38 mL de sang)
Apparition	Dès la naissance	Retardée de 2 – 3 jours	Précoce (1 à 6 heures)
Régression	En 2 à 3 jours	En 2 – 3 semaines, calcification possible	En 2 – 3 semaines

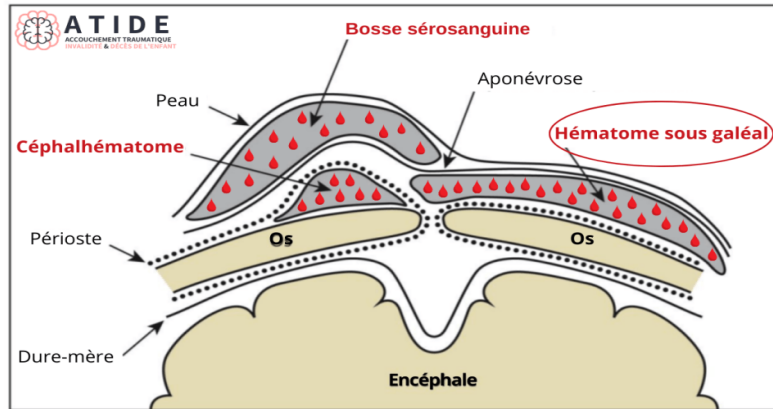


Figure 11 : Siège anatomique de la BSS, du céphalhématome, et de l'hématome sous-galéal selon l'association ATIDE



Figure 12 : Céphalhématome bilatéral chez une fillette objectivant clairement le caractère non-chevauchant des sutures typique des céphalhématomes [40]

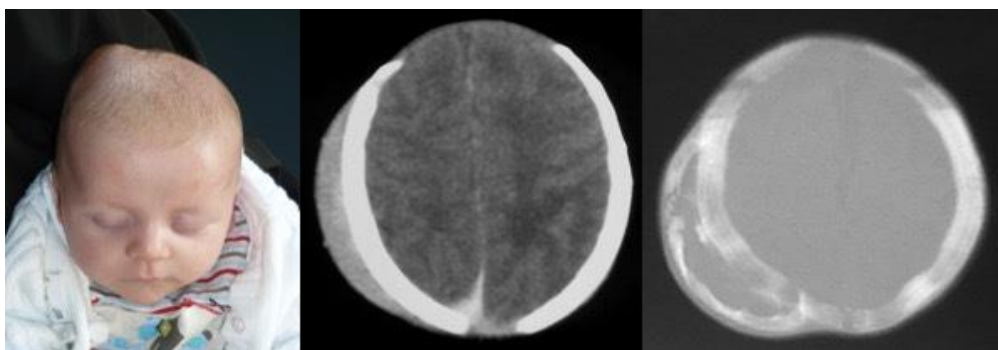


Figure 13 : céphalhématome pariétal droit. La TDM montre une évolution vers l'ossification créant une « néo-voûte » tandis que la voûte originelle se résorbe. [41]

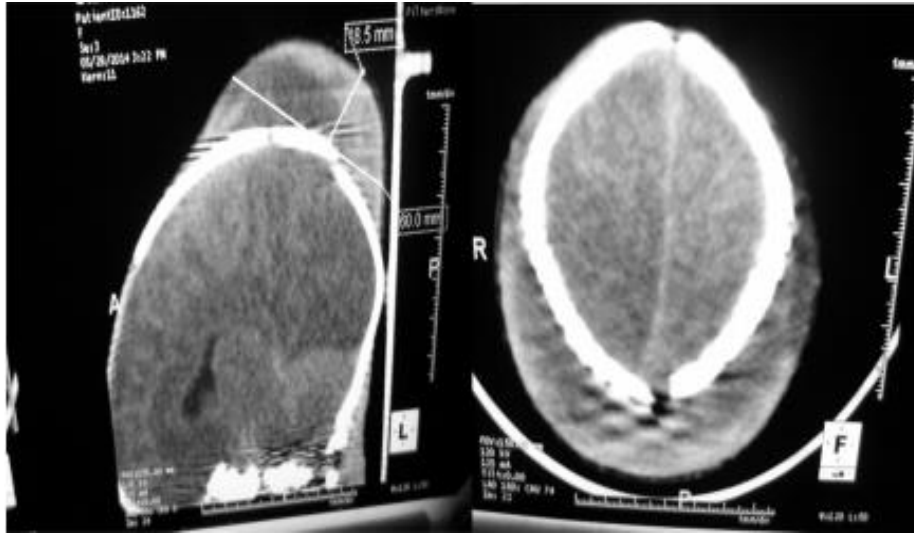


Figure 14 : TDM montrant un hématome sous-galéal de 6 cm de diamètre antéro-postérieur et 1,85cm d'épaisseur, associé à un oedème cérébral quasi-diffus, sustentoriél.[42]



Figure 15: Hématome sous-galéal. Noter le caractère diffus à tout le cuir chevelu, la diffusion vers le cou et le front, et le décollement des oreilles. [42]

Cas clinique n°6

Vous avez comme mission d'accompagner une parturiente depuis son accouchement jusqu'à sa sortie de l'hôpital. Votre patiente Mme Sanae est âgée de 21 ans, G1P1, de groupe sanguin B+. Sa grossesse était bien suivie, et n'a présenté aucun contexte infectieux pendant sa grossesse. Ses sérologies sont négatives hormis une immunisation ancienne contre la toxoplasmose. Elle est actuellement à terme.

Au cours de l'expulsion, vu la fatigue de Mme Sanae, la tête fœtale arrête de progresser dans l'excavation pelvienne. L'obstétricien décide alors de faire recours à une extraction instrumentale par spatules et ventouse.

Le nouveau-né est de sexe masculin, poids à 3000g, PC à 35cm, APGAR à 8 à la 1^{ère}, 5^{ème} et 10^{ème} minute. Il bénéficie en salle de naissance d'une injection de vitamine K, puis est mis sous allaitement maternel exclusif.

1/ Donnez des exemples de complications pouvant être occasionnés par l'extraction instrumentale.

2/ Quels sont donc les éléments cliniques qui doivent être surveillés chez ce nouveau-né au cours de son hospitalisation ?

Le nouveau-né présente un examen clinique strictement normal jusqu'à J2 où l'examen note : un ictère cutanéomuqueux sur fond pâle arrivant au tronc supérieur, un hématome diffus (non-limité par aucune suture) et s'étendant jusqu'au front ne décollant pas les oreilles. Le PC est à 37cm. Les urines et les selles sont normo-colorées. La fréquence cardiaque est à 165 et la tension à 85/50mmHg.



Figure 16 : (cf. Liste des illustrations) [43]

3/ Comment s'appelle la masse que présente le nouveau-né ? Quels sont ses traits distinctifs que vous avez identifiés ?

4/ Interprétez les 2 clichés suivants tout en précisant lequel pourrait correspondre à celui de notre patient :

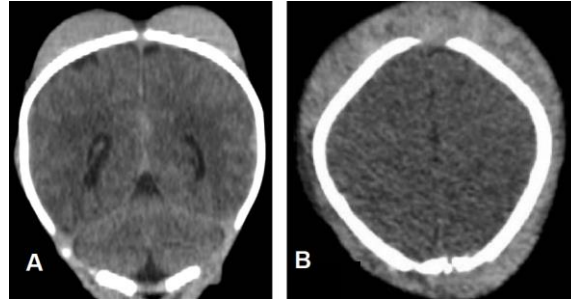


Figure 17 : (cf. liste des illustrations) [40], [43]

Voici les résultats du bilan biologique : Hb à 6,5 g/dL, Hte à 20%, Réticulocytes à 110000/mm³, PQT à 200000/mm³, TP à 20%, TCA : 74 sec (ratio : 2), bilirubinémie totale à 100mg/l à prédominance indirecte. Groupe sanguin AB+. Test de Coombs négatif. Le reste des explorations biologiques est sans particularités.

5/ Quelle est donc la cause de cet ictère ?

6/ Quelle est votre CAT ?

Réponses :

1/ L'extraction instrumentale peut être responsable de bosse sérosanguine, de céphalhématome, d'hématome sous-galéal, d'hématome du sterno-cléido-mastoïdien, d'hématomes viscéraux ; de fracture du crâne, des membres, des clavicules ou du rachis ; de paralysie du plexus brachial ; ou encore de paralysie faciale.

2/ Il faut surveiller la conscience, la coloration cutanéomuqueuse, les constantes vitales, et surtout le périmètre crânien.

3/ Il s'agit d'un hématome sous-galéal car il est apparu plusieurs heures (J2) après la naissance et il est diffus sur le crâne (non-limité par aucune suture).

4/A- Deux hyperdensités pariétales symétriques ne dépassant pas les sutures : en faveur d'un céphalhématome bilatéral. (Pas de fracture, ni de lésion cérébrale visible.)

B- Hyperdensité circonférentielle diffuse non limitée par les sutures : en faveur d'un hématome sous-galéal. (Pas de fracture, ni de lésion cérébrale visible.)

→ Le cliché B pourrait correspondre à celui de notre patient.

5/ Il s'agit d'un ictère sur saignement significatif. Dans notre cas sur hématome sous-galéal constitué d'à peu-près 80mL de sang (38mL/cm), vu que le périmètre crânien s'est élargi de 2 cm.

6/

- Transfert en urgence en unité de soins intensifs.*
- Transfusion de culots de globules rouges et de plasma frais congelé (PFC).*
- Administration de vitamine K par voie IV.*
- Drogues vasopressives si l'état dynamique le nécessite.*

Note d'attention :

Les lésions traumatiques du crâne peuvent être dangereuses pour deux raisons :

1. L'ictère grave qu'elles peuvent occasionner lors de leur résorption nécessitant une prise en charge en néonatalogie

2. Les lésions cérébrales sous-jacentes qui peuvent être associées

Tout nouveau-né avec lésion traumatique du crâne doit être surveillé en maternité et après la sortie de maternité avec une sensibilisation des parents sur les symptômes qui devraient les amener à revenir en urgence.

4. Hémolyses néonatales

Les anémies hémolytiques se caractérisent par un raccourcissement de la durée de vie normale des hématies suite à une augmentation de leur destruction périphérique. Elles peuvent être secondaire à une anomalie intrinsèque (en particulier une anomalie de la membrane érythrocytaire ou des enzymes érythrocytaires), ou alors à une anomalie extrinsèque (en particulier allo-immune, infectieuse ou mécanique).

A l'examen clinique, il faut chercher une pâleur cutanéomuqueuse, une tachycardie avec un souffle systolique, une polypnée, une difficulté à la succion, et une hépatosplénomégalie.

Recommandation : *L'anémie hémolytique doit être suspectée devant l'association sur le plan clinique d'un ictère cutanéomuqueux sur fond pâle et d'une hépatosplénomégalie. [44] (GPP)*

Ces anémies hémolytiques se traduisent sur l'hémogramme par une anémie normochrome normocytaire ou discrètement macrocytaire régénérative, associée à une hyperbilirubinémie non-conjuguée, une augmentation de la LDH, et une élévation de l'Haptoglobine.

Notes d'attention :

-L'anémie est définie chez le nouveau-né par une valeur d'hémoglobine inférieure à 14 g/dL. Les normes du VGM sont entre 95 et 122 fl. Le caractère régénératif est défini par une valeur de réticulocytes supérieure à $150 \times 10^9 /L$.

-Les hémoglobinopathies (telles que la drépanocytose et la thalassémie) ne peuvent occasionner un INN, car à cette période de vie l'hémoglobine F (HbF) est encore prédominante.

-Les anémies régénératives en période néonatale ont deux origines primordiales : le syndrome hémorragique et l'hémolyse. On élimine facilement les causes hémorragiques à la suite d'un accouchement dystocique, d'un céphalématome, et/ou de troubles de coagulation. Il reste donc l'hémolyse dont il va falloir explorer les origines intrinsèques et extrinsèques. [44]

4.1. Causes extrinsèques

❖ **Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) :**

C'est la présence sur l'hématie fœtale d'allo-anticorps maternels transmis in utéro, la cible étant les antigènes déterminant les phénotypes érythrocytaires. Les complexes immuns formés peuvent être à l'origine d'une immuno-hémolyse provoquant in utéro une anasarque foeto-placentaire, puis ex utéro un ictère néonatal voire un ictère nucléaire. Ces complexes immuns sont identifiables par le test de Coombs.

***Note d'attention :** Seules les immunoglobulines G (IgG) sont capables d'induire une IFME, car ce sont les seules qui sont transmissibles par voie placentaire.*

-Incompatibilité ABO : Elle survient presque exclusivement chez un nouveau-né de groupe A ou B, d'une mère de groupe sanguin O. En fait, les nouveau-nés de groupe A sont plus fréquemment affectés. Des formes occasionnelles peuvent survenir chez les mères de groupe A ayant de puissantes immunoglobulines IgG anti-B. [45] En pratique, 15 à 25% des nouveau-nés ont un groupe sanguin incompatible avec celui de leur mère mais l'incompatibilité ABO ne provoque une hémolyse néonatale que rarement quand la mère de groupe O possède un titre élevé d'IgG anti-A ou anti-B. [44] Le développement tardif des antigènes A et B sur les hématies, ainsi que leur existence sur d'autres cellules (endothéliales) expliquent l'extrême rareté et la bénignité de l'atteinte chez le fœtus même si ces anticorps peuvent traverser la barrière placentaire. [46] Le test de Coombs est souvent négatif vu la faible densité sur la membrane érythrocytaire d'anticorps IgG spécifiques des antigènes A ou B[47], mais la recherche d'anticorps immuns anti-hémolysines A et/ou anti-hémolysines B chez la mère permet de poser le diagnostic.

***Recommandation :** L'enfant doit être revu à l'âge de 1 mois car c'est à cet âge que l'anémie atteint son maximum. [48] (GPP)*

-Incompatibilité rhésus D (Mère Rh- et nouveau-né Rh+) : de moins en moins rencontrée grâce à la médicalisation plus répandue des grossesses. Les causes d'allo-immunisation RhD sont la transfusion hétéro-rhésus et/ou le passage de sang fœtal rhésus positif chez une mère rhésus négatif (accouchement par voie basse ou haute, GEU, avortement,

MFIU, HRP, grossesse molaire, placenta bas inséré, cerclage du col, amniocentèse, MAP, VME...). Dans ce 2^{ème} cas de figure, la grossesse se déroule normalement, la mère développe d'abord des IgM qui ne passent pas la barrière placentaire et n'affectent pas le fœtus. Cependant lors d'une seconde grossesse d'un enfant rhésus positif, s'il n'y a pas de prévention d'allo-immunisation Rhésus D, les anticorps IgG maternels anti-D passent dans la circulation fœtale et détruisent les hématies fœtales, provoquant ainsi la classique maladie hémolytique du nouveau-né, voire même un décès in utéro. [44] L'ictère est intense et le risque d'évolution vers un ictère nucléaire est très significatif. Le test de Coombs est positif.

***Note d'attention :** Même une petite quantité de sang avec hématies Rh+ est capable de provoquer une immunisation chez une femme Rh- (à partir de 0,25 ml de sang).*

Recommandations :

-Toutes les femmes enceintes doivent bénéficier d'un test pour déterminer leur groupe sanguin ABO et RhD, et pour dépister les anticorps érythrocytaires irréguliers (RAI). [4] (GPP)

-Si la mère n'a pas bénéficié d'un test de dépistage pendant sa grossesse, il faut réaliser un prélèvement sur le sang du cordon du nouveau-né pour déterminer son groupe sanguin et procéder à un test de Coombs. [4] (GPP)

-Il faut procéder à une prévention de l'allo-immunisation rhésus à chaque événement exposant à une potentielle IFME ultérieure chez les mamans rhésus négatif. Cette prévention consiste en une injection par voie IV ou IM dans un délai de 72 heures d'immunoglobulines spécifiques anti-D à une dose unique de 300 µg, soit 1500 UI. [49] (GPP)

-Il est recommandé de planifier une prophylaxie anti-D vers 28 à 30 SA chez les femmes rhésus négatif à 300 µg, soit 1500 UI en dose unique, par voie IV ou IM. [49] (GPP)

-Incompatibilité des sous-groupes : L'immunisation contre les autres antigènes du système Rhésus ou les antigènes Kell, Duffy, Kidd, etc... est plus rarement en cause [47]. On considère qu'après RhD, les antigènes les plus immunogènes sont E et c, puis ceux du système Kell. [50]

❖ Hémolyse infectieuse :

Les causes infectieuses d'anémie hémolytique néonatale sont moins fréquentes que les causes immunes par allo-immunisation foeto-maternelle mais il faut avant tout penser au paludisme avec contamination mère/enfant si la mère a été en zone impaludée et chez un nouveau-né qui n'a pas voyagé, au risque de paludisme transfusionnel chez un nouveau-né déjà transfusé. Outre le paludisme, le *Clostridium perfringens*, le CMV, les virus de l'hépatite (VHC et VHB), la rubéole, les virus herpétiques, la toxoplasmose, et plus exceptionnellement la syphilis, peuvent occasionner aussi une hémolyse infectieuse. [44]

❖ Hémolyse mécanique :

Elle est surtout due à la présence chez le nouveau-né d'hémangiomes ou d'atteintes vasculaires qui provoquent la rupture des hématies. On trouvera ainsi des schizocytes sur le frottis sanguin. Le syndrome de Kasabach-Meritt est une des causes d'hémolyse mécanique, il est caractérisé par l'association d'une tumeur vasculaire (hémangiome kaposiforme) et d'une coagulation intraveineuse disséminée (CIVD). D'autres parts, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) peut aussi provoquer une hémolyse chez le nouveau-né, mais rarement dans sa forme classique, il s'agit plus souvent de formes congénitales. [44]



Figure 18 : Hémangiome kaposiforme dans le cadre d'un syndrome de Kasabach-Meritt à 3 jours de vie au CHU de Marrakech [51]

Cas clinique n°7

Une jeune femme (G2P2) originaire d'un village du Moyen-Atlas se présente aux urgences. Elle est angoissée, elle vous consulte au sujet de sa petite fille Itto âgée de 3 jours qui est de plus en plus jaunâtre depuis H4 de vie. Elle vous informe qu'elle a accouché par voie basse à domicile suite à une grossesse non-suivie menée à terme. Itto a bénéficié depuis sa naissance d'un allaitement maternel exclusif.

La maman d'Itto est âgée de 33 ans, elle vous informe qu'elle ne connaît pas son groupe sanguin, et que sa grossesse s'est déroulée sans problème particulier.

Vous examinez Itto : elle est effectivement ictérique sur fond pâle, l'ictère arrive jusqu'aux paumes des mains et aux plantes des pieds, avec urines et selles normo-colorées. Son abdomen est légèrement distendu. Le foie est palpé 1 cm en-dessous du rebord costal droit et l'extrémité inférieure de la rate légèrement en-dessous du rebord costal gauche. Elle est également hypotonique avec réflexes archaïques diminués.

1/ Caractérissez cet ictère, tout en mentionnant le niveau de gravité selon la loi de Kramer et l'estimation de la BST.

La maman d'Itto vous informe que le père de cette dernière est atteint d'une maladie qui déforme les globules rouges en faucilles.

2/ Comment s'appelle la maladie du père d'Itto ? Pourquoi ce n'est pas un FDR d'INN ?

Un bilan biologique a été réalisé :

Groupe sanguin de la maman : « O- ».

Bilan d'Itto : Bilirubine totale à 312mg/l à prédominance indirecte à 297mg/l, groupe sanguin « O+ », test de coombs positif, CRP à 2. NFS : hémoglobine à 8g/dl, GB à 5400/mm³, PNN à 2500/mm³.

3/ Quels facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère ressortez-vous jusqu'à présent ?

4/ Quel est votre diagnostic ?

Itto a été mise en condition avec PTI pendant 56h au total répartie en 6h de photothérapie et 3h de repos, avec majoration des apports et transfusion. A 12h de photothérapie, la BNC a baissé de 30%, mais l'hypotonie a persisté. Vous remarquez également qu'Itto commence à développer un syndrome cholestatique. La biologie oriente vers une hyperbilirubinémie (215mg/l) à prédominance conjuguée.

5/ Qu'est-ce que vous en déduisez ? Quelle thérapeutique serait donc la plus adaptée ?

6/ Une étudiante vous demande quels sont les traits distinctifs entre une incompatibilité ABO et une incompatibilité rhésus ?

Réponses :

1/ C'est un ictère précoce (donc pathologique) d'allure non-cholestatique et de gravité grade 5 selon la loi de Kramer. La BST est donc probablement > 180 mg/L.

Il y a également un syndrome d'hémolyse (ictère, pâleur, HSMG) qui pourrait nous orienter vers un ictère hémolytique.

2/ Le père d'Itto est atteint de drépanocytose. L'INN ne peut pas être dû à la drépanocytose car cette dernière n'est symptomatique qu'à partir de l'âge de 6 mois, c'est-à-dire quand la production d'Hémoglobine F diminue et qu'est remplacée par celle de l'Hémoglobine S.

3/ FDR d'hyperbilirubinémie sévère : bilirubinémie dans la zone à haut risque (le seuil étant limité pour cet âge à 160 mg/L), ictère précoce, allaitement maternel exclusif (si mal conduit), accouchement non-médicalisé, âge maternel > 25 ans.

4/ C'est un ictère par incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME) dans le système rhésus : RhD.

5/L'ictère s'est compliqué d'un syndrome de bile épaisse. La thérapeutique la plus adaptée serait le recours à l'acide ursodésoxycholique à 30mg/kg/j.

6/ L'incompatibilité ABO ne peut pas être évitée comme c'est le cas pour l'incompatibilité rhésus (anti-D). Dans les pays développés, l'incompatibilité ABO est donc plus fréquente vu le suivi approprié des grossesses et la généralisation de l'immunisation anti-D. L'incompatibilité ABO peut se rencontrer dès la 1^{ère} grossesse. Elle se manifeste uniquement à la naissance par un tableau d'INN subtile, alors que l'incompatibilité Rh peut donner une maladie hémolytique fœtale grave.

Note d'attention :

Ce cas clinique souligne un autre fléau de santé publique : l'insuffisance de la sensibilisation de la population générale vis-à-vis de l'importance de la médicalisation des grossesses. En effet cette petite fille aurait tout à fait pu bénéficier d'un bien-être parfait si sa maman avait bénéficié d'une immunoprophylaxie au cours de sa 1^{ère} grossesse et d'une RAI au cours de sa dernière grossesse.

Cas clinique n°8

Vous recevez Mme Layla âgée de 30ans, elle est à G2P1 suite à une GEU rompue à 13SA il y a quelques mois. Mme Layla vous consulte alors accompagnée de son fils Oualid âgé de 36h pour un ictère non-cholestatique installé la veille vers 22h de vie.

Vous examinez l'enfant : Il présente effectivement un ictère cutanéomuqueux arrivant jusqu'aux avant-bras et aux jambes, sans autre particularité clinique. Vous décidez de l'hospitaliser.



1/ Quel est le niveau de gravité de cet ictère selon la loi de Kramer ? Quelle est l'estimation de la BST pour ce niveau de gravité ?

2/ Mme Layla est inquiète, elle vous dit que son bébé a l'air de se porter plutôt bien et qu'elle pensait juste vous consulter à titre externe. Expliquez-lui pourquoi ce n'est pas un ictère simple et quel est l'intérêt de l'hospitalisation.

Vous demandez un bilan, en voici les résultats

-Mme Layla : groupe sanguin A-

-Oualid : groupe sanguin A-. Bilirubine totale à 183mg/l à prédominance indirecte à 176mg/l, test de Coombs direct positif, hémoglobine à 12g/dl, CRP à 5, GB à 6000/mm

3/ Quelle est donc la cause de cet INN ?

Au cours de votre interrogatoire, Mme Layla vous informe qu'elle avait perdu beaucoup de sang au cours de sa GEU, raison pour laquelle elle a bénéficié d'une transfusion en urgence et d'une immunoprophylaxie rhésus.

4/ Vous demandez un phénotypage mère / bébé. Pourquoi ?

Le résultat a été comme suit :

Bébé : (phénotype C+c+E+e- kell-)

Maman : phénotype C+c-E+e- kell-).

5/ Quel est le diagnostic retenu au final ?

Oualid a séjourné 5 jours dans l'hôpital, l'ictère était résolutif grâce à la photothérapie.

6/ Quels sont les deux messages clés à transmettre à la maman à la sortie du service ?

Réponses :

1/ Il s'agit d'un niveau de gravité 4 selon la loi de Kramer car l'ictère atteint les avant-bras et les jambes. Ce niveau de gravité correspond à une estimation de BST entre 110 et 180 mg/L.

2/Tout d'abord c'est un ictère d'allure clinique grave (niveau 4 de Kramer), et il est d'apparition précoce (< 24h de vie). Donc même si le bébé est bien portant, il doit bénéficier d'une exploration car l'INN est une pathologie multifactorielle et son retentissement peut être grave en période néonatale. L'intérêt de l'hospitalisation est aussi la mise en place d'une photothérapie précoce et d'un monitoring rigoureux des grandes fonctions pour prévenir l'évolution vers des complications sévères telles que l'ictère nucléaire.

3/ La cause de l'ictère chez ce nouveau-né est une IFME car le test de coombs est positif.

4/ Le bébé étant de groupe A Rh – comme sa mère, il faut compléter le bilan étiologique par le phénotypage mère / bébé à la recherche d'une incompatibilité dans les sous-groupes.

5/ Le diagnostic retenu est alors une incompatibilité dans le sous-groupe c.

6/ 2 messages clés :

-Revoir le bébé dans 14 jours avec dosage de l'Hémoglobine car il va continuer à déglobuliser (risque d'anémie sévère).

-Expliquer la nécessité d'un bon suivi de grossesse car risque de maladie hémolytique fœtale grave.

Notes d'attention :

Il est primordial de faire une Recherche d'Agglutines Irrégulières (RAI) au cours de la grossesse car elle nous permet d'éviter une hémolyse fœtale grave.

Devant un INN d'origine hémolytique, il faut continuer à surveiller l'Hémoglobine après l'hospitalisation pour prévenir une déglobulisation sévère.

4.2. Causes intrinsèques

❖ Déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase) : Favisme

C'est l'enzymopathie la plus commune dans le monde avec plus de 400 millions de sujets atteints répartis surtout dans le pourtour méditerranéen, en Moyen-Orient, en Afrique noire et en Asie du sud-est. C'est une maladie génétique liée à l'X avec de nombreuses formes sporadiques.

Le diagnostic repose sur le dosage direct de l'activité enzymatique de la G6PD. [44]

Recommandations :

-Il faut procéder un dépistage systématique des nouveau-nés à la recherche de déficit en G6PD, si la prévalence de cette maladie chez la population masculine de pays dépasse 3 - 5%. [52] (GPP)

Note d'attention : Différentes voies enzymatiques sont importantes pour maintenir l'hémoglobine fonctionnelle et surtout pour la protéger de l'oxydation.

Le shunt des pentoses génère le NADPH à partir du Glucose-6-Phosphate grâce à la G6PD. Ce NADPH est important pour maintenir une quantité suffisante de glutathion réduit afin d'éviter l'oxydation de l'hémoglobine. La G6PD est donc indispensable à la survie des hématies. Son déficit rend les sujets vulnérables au stress oxydatif.

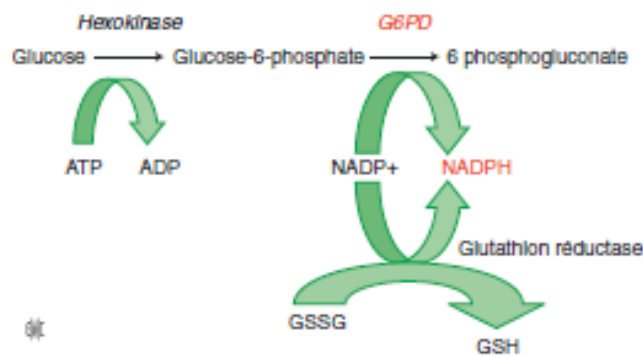


Figure 19 : Schéma de la production du NADPH grâce à la G6PD.[44]

❖ Déficit en PK (Pyruvate-kinase) :

C'est la seconde enzymopathie la plus importante. Elle est de transmission autosomique récessive, et elle est fréquente en Europe du Nord. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de la PK.

La pyruvate-kinase est une enzyme clé dans la glycolyse, et donc dans la production d'énergie dans les globules rouges.

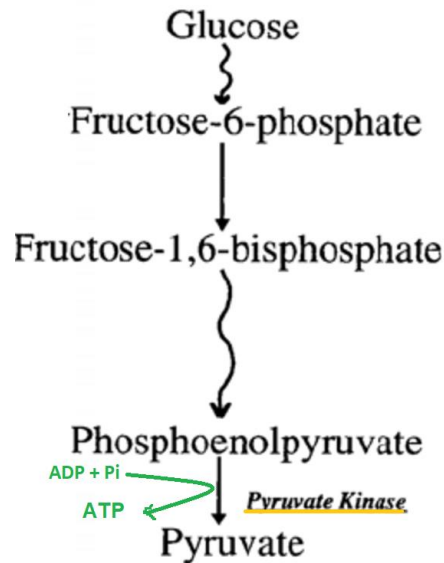


Figure 20 : Rôle de la pyruvate-kinase dans la production de l'énergie

❖ Sphérocytose héréditaire (SH ou Maladie de Minkowski-Chauffard) :

C'est une anomalie de la membrane des hématies due à une anomalie d'une des protéines de cette dernière (spectrine, ankyrine, protéine 4.2, bande 3, complexe Rh). Les sphérocytes sont des hématies rigides et déshydratées qui ont perdu leur capacité de déformabilité. Ils sont mal adaptés aux conditions de circulation dans les petits vaisseaux et sont séquestrés électivement par les capillaires de la rate mais la splénectomie ne doit pas être discutée en période néonatale surtout que le risque infectieux est majeur avant l'âge de 5 ans.

La SH est de transmission autosomique dominante. Le diagnostic est donc facile quand elle survient dans des familles où la maladie est déjà connue. Elle est plus fréquente en Europe du nord et en Amérique du nord. [44]

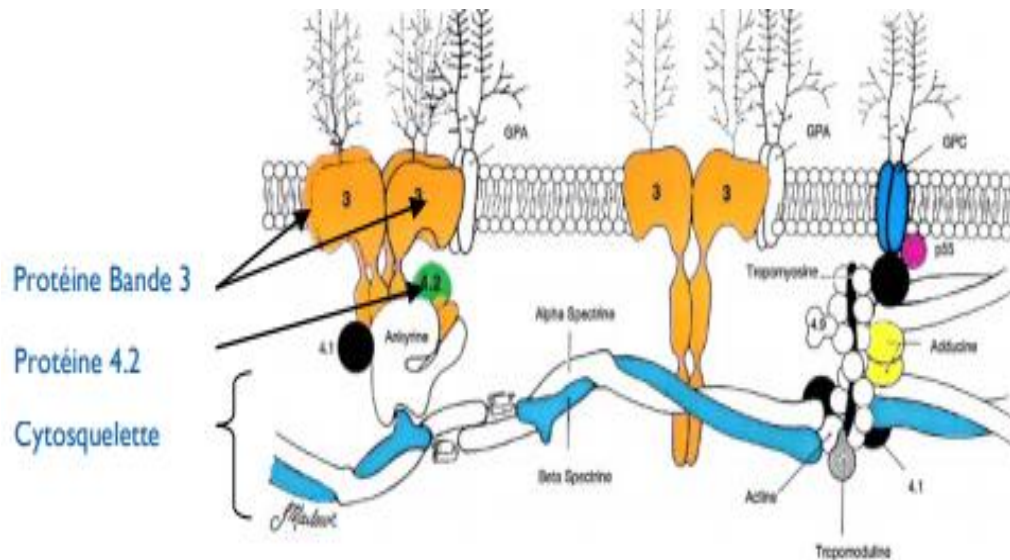


Figure 21 : Organisation de la membrane érythrocytaire (d'après Lux et Palek, 1995)

Tableau 8 : Fréquence des différentes mutations impliquées dans la sphérocytose héréditaire chez les populations nord-européennes [53]

ankyrine	50 – 60 %
spectrine	20 %
protéine bande 3	15 – 20 %
protéine 4.2	< 5 %
complexe Rh	< 1 %
Non identifié	10 %

Sur le plan paraclinique, plus la maladie est sévère, plus le nombre de microsphérocytes est élevé. D'autre part on peut avoir une TCMH élevée traduisant la déshydratation d'une partie de la population érythrocytaire. Le frottis sanguin met en évidence des sphérocytes qui sont des hématies de diamètre réduit et de coloration très foncée, sans pâleur centrale. Ces sphérocytes représentent en général 5 à 10% de la population érythrocytaire.

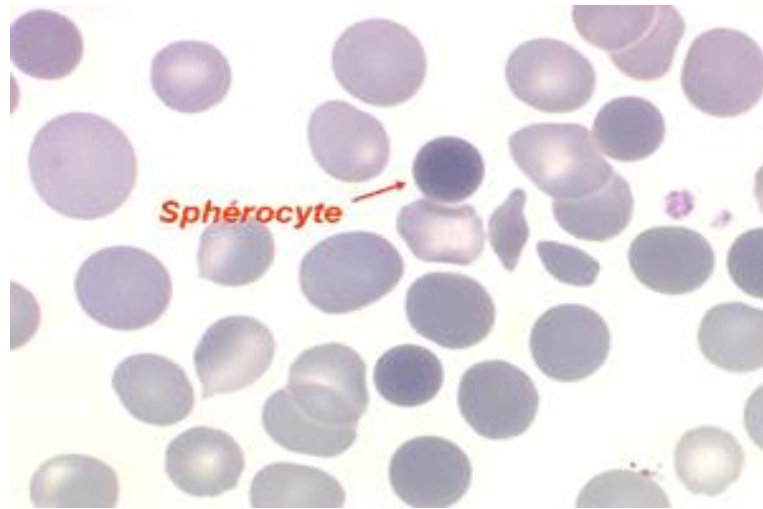


Figure 22 : Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes [54]

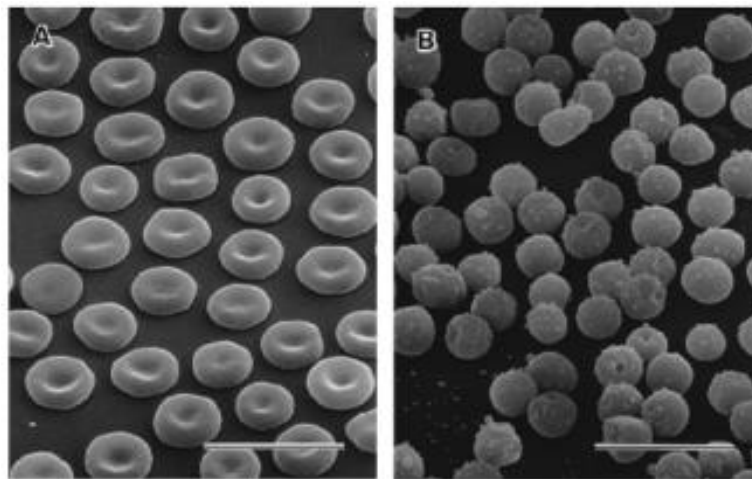


Figure 23 : Observation au microscope à balayage électronique des globules rouges d'un sujet sain (A) et d'un sujet atteint de sphérocytose héréditaire (B)[55]

La sphérocytose, peut être confirmée grâce à la cytométrie en flux (CMF) qui montre une perte > 21% de l'intensité de fluorescence des hématies après marquage à l'EMA. Un autre examen très fiable est l'étude de la déformabilité des hématies par ektacytométrie qui permet de distinguer la sphérocytose des autres pathologies de membrane (elliptocytose, pyropoïkilocytose, stomatocytose, ovalocytose). Enfin, si on veut identifier la protéine déficiente, on peut avoir recours à la migration électrophorétique des protéines de membrane érythrocytaire.

Principe de la CMF : L'EMA (Eosine 5'maléimide) est une molécule fluorescente qui se lie aux protéines Bande 3 des hématies. Les EMA liées aux Protéines bandes 3 sont excitées par le laser du cytomètre et réémettent une fluorescence verte dont l'intensité est proportionnelle à la quantité des EMA fixées. En fait, la quantité de Protéines bande 3 accessible à l'EMA à la surface de l'hématie est proportionnelle à la surface membranaire restante quel que soit l'anomalie d'ancrage entraînant les pertes membranaires (spectrine, ankyrine, protéine 4.2, ou protéine bande 3). [56]

Principe de l'ektacytométrie : Les hématies circulent en flux continu, et passent devant un rayon laser dont ils diffractent la lumière. Le signal lumineux est traduit en index de déformabilité qui quantifie l'étirement ou l'ellipticité de la cellule.

Cas clinique n°9

Vous recevez Nabil et Haytham, deux jumeaux à 24H vie pour un ictère sur fond rose installé plus tôt au cours de la journée. L'accouchement a été effectué par voie haute faisant suite à une grossesse bien suivie, sans incident particulier et menée à terme. Les parents sont liés d'un rapport de consanguinité de 2^{ème} degré, mais aucun antécédent particulier n'est noté dans la famille. La maman est âgée de 40 ans, G1P2, groupe sanguin 0+. Le premier enfant issu de ce mariage a bénéficié d'une photothérapie à la période néonatale à cause d'une pathologie hémolytique ayant occasionné un ictère.

Vous décidez d'hospitaliser les 2 jumeaux pour exploration de leur ictère même si leur examen est strictement normal.

1/ Pourquoi il faut hospitaliser les deux jumeaux ?

Voici les résultats de leur bilan initial :

	Nabil	Haytham
Groupe sanguin	B+	B+
Test de Coombs direct	Négatif	Négatif
Hémoglobine	12 g/dL	12,3 g/dL
Bilirubinémie totale	202mg/L	150mg/L
BNC	130mg/L	107mg/L
Réticulocytes	220.000/mm ³	155.000/mm ³
Leucocytes (NFS)	6000/mm ³	6200/mm ³
ECBU	Stérile	Stérile

2/ Quelles sont vos conclusions ?

3/ Comment allez-vous compléter votre bilan ? Dans quel but ?

Entretemps, les deux jumeaux ont été mis sous photothérapie pendant 4 jours. Le frottis des 2 jumeaux a mis en évidence des corps de Heinz. Suite à cela, ils ont bénéficié d'un dosage de la G6PD qui est revenu comme suit : 2,5UI/g d'hémoglobine (VR : 7 – 10UI/gHb).

4/ Quel élément biologique doit être surveillé de manière rigoureuse ?

A J5 de vie, l'hémoglobine de Nabil a chuté à 9,5g/dL, et la bilirubinémie est montée à 280mg/L sous PTI. Son état s'est rapidement détérioré. Seulement 6 heures plus tard, son hémoglobine est descendue à 4,5g/dL. Au cours de sa transfusion, il a présenté une DRNN à laquelle il succombé malgré une réanimation cardiorespiratoire bien conduite.

5/ Quelle est la cause du décès de Nabil ?

L'Hémoglobine de Haytham est restée stable jusqu'à J10 où elle a subi une chute brutale à 7,5g/dL. Même si l'état général de l'enfant était bien, il a été décidé de lui faire bénéficier d'une exsanguino-transfusion.

6/ La maman vous demande pourquoi ses fils sont porteurs de cette maladie, et comment pourrait-elle la prévenir dans ses grossesses ultérieures. Expliquez-lui.

7/ Quels conseils donnez-vous aux parents concernant la santé de leur fils ?

Réponses :

1/ Il faut hospitaliser les deux jumeaux car ils présentent des FDR d'hyperbilirubinémie sévère : ictère précoce (< 24 heures de vie), ATCD de photothérapie reçue dans la fratrie, sexe masculin, âge maternel > 25 ans.

2/ Les 2 jumeaux présentent une hyperbilirubinémie à prédominance non-conjuguée et une anémie régénérative. On est orientés vers une étiologie hémorragique ou hémolytique.

3/ Il faut faire :

-Un frottis sanguin à la recherche d'anomalie des GR (telle que la sphérocytose). En fonction de ce qu'on suspecte, on pourrait pousser davantage les explorations : cytométrie en flux à la recherche d'une sphérocytose, dosage de la G6PD ou de la PK...

Il faut aussi pousser l'interrogatoire avec les parents : « De quelle maladie hémolytique souffre le 1^{er} enfant issu de ce mariage ? ». Le diagnostic de la pathologie en cause est souvent facile quand elle est déjà connue dans la famille.

-Echographie transfontanellaire à la recherche d'une hémorragie intra-crânienne.

-Echographie abdominale à la recherche d'un saignement notamment au niveau de la glande surrénale.

4/ Il faut surveiller l'hémoglobine, car une crise réticulocytaire pourrait apparaître à partir du 5^{ème} jour pendant 10 jours. Souvent le processus hémolytique survient après 1 semaine, puis l'hémoglobine redevient progressivement normale.

5/ Nabil a succombé à une déglobulisation sévère (crise hémolytique aiguë).

6/ Le déficit en G6PD est une maladie héréditaire qui très fréquente dans notre contexte méditerranéen, elle est à transmission récessive liée à l'X, de ce fait elle est plus fréquemment retrouvée chez les garçons. Vu que les parents sont liés d'un rapport de consanguinité, le risque de retransmettre la mutation à leurs enfants ultérieurs est très élevé. Il faut se référer à une consultation génétique.

7/ Il faut :

-Remettre une liste aux parents contenant les aliments et les médicaments à éviter, à savoir les fèves et les compléments en vitamine C.

-Toujours signaler aux médecins traitants qu'il est G6PD déficitaire pour éviter la prescription de médicaments contre-indiqués tels que le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.

-Les éduquer par rapport aux symptômes qui devraient les amener à consulter en urgence : pâleur brutale, urines de couleur rouge sombre, jaunisse...

Note d'attention :

Même si le déficit en G6PD est une maladie avec laquelle on peut mener une vie strictement normale à condition de respecter les aliments et les médicaments contre-indiqués, celle-ci peut être responsable d'une crise de déglobulisation fatale en période néonatale.

B. Ictère à bilirubine conjuguée

1. Causes chirurgicales

1.1. Sans dilatation des voies biliaires : Atrésie des voies biliaires (AVB)

C'est la cause chirurgicale la plus fréquente de cholestase néonatale. Il s'agit d'une oblitération fibreuse des voies biliaires intra-hépatiques avec une étendue variable aux voies extra-hépatiques. L'atteinte constante des voies biliaires intrahépatiques explique l'absence de dilatation des voies biliaires.

L'AVB est dans 90% isolée et dans 10% des cas syndromique, c'est-à-dire entrant dans le cadre d'un syndrome malformatif avec éventuellement un situs inversus, une poly- ou asplénie, une malrotation intestinale, un tronc porte préduodéal...

L'AVB se manifeste chez le nouveau-né par un ictère cholestatique prolongé. Il peut être soit fluctuant soit permanent avec absence d'épisode anictérique, qui définit donc la forme sévère. L'état général est souvent conservé en période néonatale, mais l'absence de diagnostic et de traitement engendrera l'apparition de complications à savoir la constitution d'une cirrhose dès le 2^{ème} mois de vie et la malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles, et donc la constitution d'un syndrome hémorragique, d'un retard de croissance, et de troubles oculaires. Non-traitée, l'atrésie évoluera donc vers un décès.

Les éléments à rechercher en échographie chez un bébé à jeun depuis 4 heures et orientant vers le diagnostic sont comme suit :

-Une vésicule biliaire petite voire non visualisée, à paroi irrégulière, et/ou absence de vidange après la tétée.

-La présence d'une plage hyperéchogène en avant de la branche porte droite au niveau de la plaque hilaire : « triangular cord sign » correspondant au reliquat fibreux des voies biliaires.

-La présence d'un kyste (plusieurs mm de diamètre) dans le pédicule hépatique sans dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

-La présence d'un microkyste (souvent < 2 mm) dans la région du triangular cord sign. Il faut le distinguer de l'artère hépatique au moyen du Doppler.

-Les éléments du syndrome de polysplénie : situs inversus, foie médian, polysplénie, continuation azygos de la VCI, tronc porte préduodéal, inversion des vaisseaux mésentériques (malrotation intestinale).

-Signes d'hypertension portale (HTP) notamment des dérivations para-ombilicales si le diagnostic est tardif.

La présence d'une ou de plusieurs de ces anomalies est en faveur du diagnostic de l'AVB.
[57]

Note d'attention : Les anomalies de la vésicule biliaire et le « triangular cord sign » sont les signes les plus fiables pour le diagnostic de l'AVB.

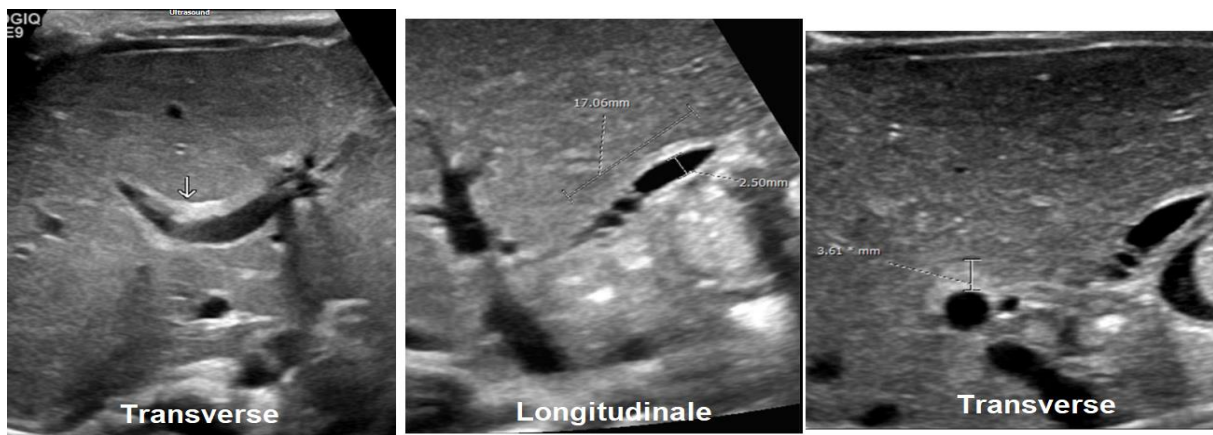


Figure 24 : Echographie d'un nourrisson de 2 mois présentant un INN cholestatique.

[58]

La figure ci-dessus illustre très bien les signes typiques de l'AVB. Le canal cholédoque n'est pas visualisé. Il y a une augmentation de l'échogénicité le long de la paroi antérieure de la veine porte (=triangular cord sign). La zone d'échogénicité accrue mesure 3,6 mm d'épaisseur maximale en balayage transversal. Sur la vue longitudinale oblique, la zone d'échogénicité accrue est vue parallèlement à la paroi antérieure de la veine porte droite à l'emplacement prévu du canal hépatique commun. La vésicule biliaire est hypoplasique (17 mm de long et 2,5 mm de large) avec une paroi épaisse et un aspect multisepté. [58]

Recommandation : Une vésicule biliaire normale et un triangular cord sign négatif ne permettent pas d'éliminer le diagnostic d'AVB. Seule la dilatation ou la visibilité des voies biliaires intrahépatiques permettent d'éliminer le diagnostic. [57] (Grade C)

Dans les cas douteux, l'opacification des voies biliaires (par CPRE ou cholécystographie transhépatique) peut être réalisée pour confirmer le diagnostic (absence de reflux dans les VBIH) ou pour faire le diagnostic différentiel avec la cholangite sclérosante néonatale dans laquelle les voies biliaires sont très grêles et irrégulières. [57]



Figure 25 : Vésicule biliaire atrophique [59]

Le traitement chirurgical de référence est connu sous le nom de « l'intervention de Kasai », qui est une dérivation bilio-digestive. Elle a plus de chance de réussite quand elle est réalisée avant 6 semaines de vie. Elle est considérée comme un échec si les selles sont toujours blanches au bout de 2 semaines. En cas d'échec thérapeutique, une transplantation hépatique est réalisée.



Figure 26 : a- Nourrisson âgé de 85 jours présentant un ictère cutanéomuqueux franc hospitalisé au CHU de Marrakech, b- selles blanchâtres de ce nourrisson [60]



Figure 27 : Nourrisson précédemment mentionné à J8 en post-intervention de Kasai : a- Amélioration de l'ictère, b- recoloration des selles [60]

***Note d'attention :** Une étude a été réalisée en France sur les nouveau-nés ayant présenté une AVB entre 1986 et 2015 et a collecté les données de tous les centres français impliqués dans la PEC de l'AVB, avec le but d'évaluer le pronostic à long terme de ces patients. Cette étude a conclu que le traitement séquentiel (intervention de Kasai +/- transplantation hépatique) donnait 87 % de chance de survie aux enfants atteints d'AVB. [59]*

1.2. Avec dilatation des voies biliaires

❖ Lithiase biliaire :

Elle est souvent de nature pigmentaire. Elle peut éventuellement être associée à du sludge et se manifester par des douleurs, un syndrome cholestatique, voire un sepsis si surinfection. Mais dans la majorité des cas, ces lithiases sont asymptomatiques, ne se compliquent pas et disparaissent spontanément. L'échographie fait le diagnostic par la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires et d'un matériel échogène parfois calcifié, dans la VBP et/ou dans la vésicule biliaire.

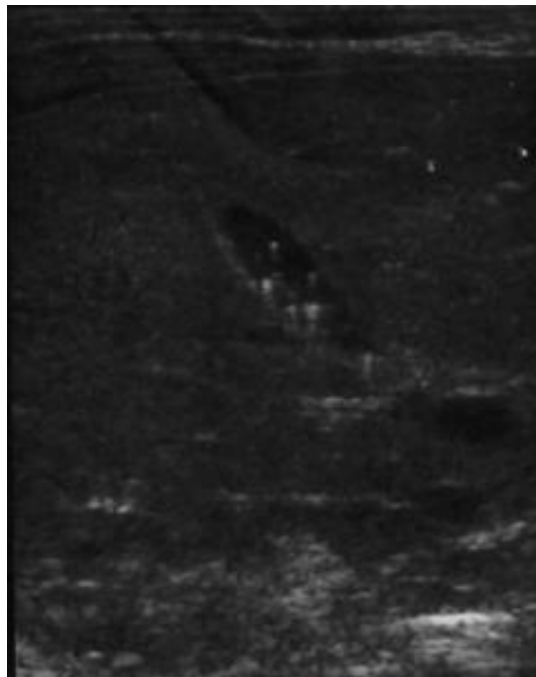


Figure 28 : Echographie réalisée chez un nouveau-né de 4 jours objectivant de multiples structures hyperéchogènes avec cône d'ombre postérieur. [61]

L'évacuation spontanée de la lithiase est observée dans 80 % des cas dans les 2 semaines suivant les premiers signes. La présence de matériel très foncé (vert ou noir) dans des selles souvent au moins partiellement décolorées correspond aux lithiases éliminées.

Recommandation : *La lithiase biliaire chez le nouveau-né ne justifie aucune approche agressive, à moins qu'il ne soit associé à une fièvre non-contrôlée, à une sténose ou à une*

anomalie anatomique des voies biliaires. Dans les cas asymptomatiques, il faut seulement assurer un suivi au moyen d'échographies abdominales. [61] (Grade B)

❖ **Le kyste du cholédoque :**

Ce kyste est souvent fusiforme. Il peut être suspecté à l'échographie prénatale. Le diagnostic doit être confirmé peu après la naissance. La majorité de ces nouveau-nés présentent en effet un ictère cholestatique. Le traitement est chirurgical et doit être réalisé dans de brefs délais. [62]

❖ **La perforation spontanée des voies biliaires :**

Elle se présente sous forme d'un tableau aigu sévère simulant une péritonite aiguë avec un abdomen distendu et douloureux, et un ictère cholestatique évoluant dans un contexte fébrile. L'ascite biliaire est pathognomonique. La surinfection bactérienne augmente la morbidité. Le traitement est chirurgical, visant à réparer les voies biliaires.

❖ **La compression extrinsèque des voies biliaires :**

Tout processus évoluant expansif peut provoquer une compression des voies biliaires et donc l'apparition d'un ictère, notamment la duplication digestive, les tumeurs, etc...

Recommandation : *L'écho-doppler est l'examen de base incontournable pour l'évaluation des cholestases néonatales. A l'exception notable de l'AVB, les autres causes chirurgicales de cholestase néonatale présentent à l'échographie une dilatation des voies biliaires qui va permettre d'orienter le diagnostic. [57] (GPP)*

Cas clinique n°10

Mohammed est un nouveau-né qui a présenté une jaunisse au 5^{ème} jour de vie, initialement localisée juste aux yeux et à la peau au niveau de la tête. Il a depuis sa naissance bénéficié d'un allaitement maternel exclusif.

1/ L'état général étant parfaitement conservé, quel diagnostic auriez-vous évoqué à J5 ?

C'est effectivement le diagnostic qu'avait évoqué le médecin de famille avec recommandation de ne pas suspendre l'allaitement maternel. Mais rapidement un nouveau symptôme les alerte : des selles décolorées. Son médecin de famille décide alors de référer Mohammed vers un centre de néonatalogie. C'est ainsi que vous recevez ce nouveau-né à J7 de vie.

2/ Caractérisez cet ictère. Quelle est la 1^{ère} étiologie qui doit alors être évoquée ? Pourquoi ?

Le poids et la taille de Mohammed sont au percentile 60. Il est conscient et ne présente aucune détresse, il est facilement réconforté par sa maman au cours de l'examen. Il présente effectivement un ictère cutanéomuqueux limité à la région céphalo-tronculaire. La flèche hépatique est à 6cm, mais la surface est plutôt lisse et régulière. Pas de splénomégalie. Le reste de l'examen est sans particularité.

3/ Vous décidez alors de l'hospitaliser, pourquoi ?

Les résultats du laboratoire sont comme suit: hyperbilirubinémie à 150mg/L à prédominance conjuguée 123mg/L. ALAT à 52 U/L, ASAT à 48 U/L. PAL à 1007 U/L. CRP à 2. TP à 72%. Glycémie à 0,86g/L.

4/ Quelles caractéristiques de la vésicule biliaire révèle l'échographie ci-dessous ? Quels sont les 2 autres éléments typiques de l'AVB à rechercher sur l'échographie ?



Figure 29 : (cf. Liste des illustrations) [63]

5/ Le diagnostic de l'AVB étant fortement suspecté, quelle est votre CAT ?

Le rapport de chirurgie révèle une vésicule biliaire sclérosée. Au fil des jours en post-opératoire, la couleur des selles change progressivement du blanc au noir au jaune d'or. L'ictère quant à lui disparaît lui aussi progressivement au fil des semaines.

6/ Qu'en déduisez-vous ? Que faut-il prévoir pour l'avenir ?

7/ De quels types d'allogreffe peut bénéficier Mohammed en cas d'échec ?

Réponses :

1/ Il faut évoquer un ictère au lait maternel mais continuer un suivi rigoureux et hospitaliser à l'association de la moindre anomalie clinique.

2/ C'est un ictère prolongé d'allure cholestatique. Il faut évoquer en 1^{er} lieu l'atrésie des voies biliaires parce que c'est la cause la plus fréquente d'ictère cholestatique chez le nouveau-né (argument de fréquence).

3/ L'atrésie biliaire est une urgence diagnostique et thérapeutique, il faut alors hospitaliser l'enfant dès que le diagnostic est suspecté pour faire une série d'explorations paracliniques pour confirmer ou éliminer le diagnostic : Hospitaliser à coup sûr c'est agir trop tard. Il faut donc agir avant que l'atrésie se complique d'une cirrhose (qui peut d'ailleurs

s'installer dès le 2^{ème} mois de vie). Dès que le diagnostic sera confirmé, il faut alors restaurer le flux biliaire vers l'intestin (intervention de Kasai) avant la 6^{ème} semaine de vie.

4/ L'échographie montre une vésicule biliaire dysmorphique et de diamètre réduit (< 1,5 cm). Les deux autres éléments à rechercher sont l'absence de dilatation des VBIH et le triangular cord sign (plage hyperéchogène en avant de la branche porte droite au niveau de la plaque hilare).

5/ Il faut programmer l'enfant avant l'âge de 6 semaines pour intervention de Kasai (dérivation biliaire entre le hile du foie et le jéjunum) avec cholangiographie per-opératoire et une biopsie hépatique.

6/ L'intervention de Kasai est réussie. Il faut suivre de près la fonction hépatique, et prévoir une échographie abdominale et une AFP tous les 6 à 12 mois. Il faut prévoir une transplantation hépatique (seul alternative curative de nos jours) en cas d'éventuelle complication cirrhotique.

7/ Mohammed peut bénéficier d'un foie entier provenant d'un enfant décédé, ou alors d'un lobe ou foie gauche prélevé sur un adulte.

Note d'attention :

Un nouveau-né présentant un ictère cholestatique doit immédiatement être hospitalisé dans un centre de néonatalogie, même si l'examen clinique laisse croire que l'enfant est en excellent état général.

2. Causes médicales

2.1. Cholangite sclérosante primitive (CSP)

C'est une inflammation idiopathique fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques. L'examen le plus performant pour faire le diagnostic est la cholecystographie qui met en évidence un arbre biliaire grêle et irrégulier.



Figure 30 : Opacification des voies biliaires montrant de multiples sténoses biliaires intrahépatiques alternant avec des dilatations [64]

Le traitement repose principalement sur l'acide ursodésoxycholique à 13 – 15 mg/kg/j. D'autres traitements peuvent être associés dans deux situations :

- Sténose unique ou prédominante dans le hile du foie ou dans la VBP : traitement endoscopique avec dilatation au ballonnet et/ou pose de prothèse biliaire (stent) ;
- Hépatite auto-immune associée ou cholangite à IgG4 : corticoïdes (\pm azathioprine).

La transplantation hépatique est réservée aux formes évoluées.

Note d'attention : *Différents traitements immunosuppresseurs ou à visée antifibrosante, incluant notamment la D-penicillamine, les corticoïdes, la ciclosporine, le méthotrexate et la colchicine ont été testés dans des études sans qu'aucun d'entre eux ne fasse la preuve de son efficacité. [65]*

2.2. Paucité ductulaire

❖ Paucité ductulaire syndromique (Syndrome d'Alagille) :

C'est une maladie génétique autosomique dominante. Les signes habituels incluent une cholestase, une dysmorphie faciale en triangle pointe en bas avec un petit menton, et un front large et proéminent, des yeux enfoncés, hypertéloriques et siège d'embryotoxon, un nez en forme de bec, une sténose de l'artère pulmonaire, des vertèbres dorsales en ailes de papillon par absence de fusion de l'arc antérieur, et des phalanges distales courtes avec clinodactylie



Figure 31 : Caractéristiques faciales du syndrome d'Alagille [66]



Figure 32 : Radiographie du rachis dorsal de face montrant des vertèbres en "ailes de papillon" (flèches) caractéristiques du syndrome d'Alagille [67]

❖ **Paucité ductulaire non-syndromique :**

Elle peut être idiopathique ou associée à d'autres maladies (voir tableau ci-dessous). Parmi les infections congénitales les plus fréquemment retrouvées en association, on retrouve l'infection au CMV. Dans ces cas, des inclusions à CMV peuvent être retrouvées dans les cellules épithéliales des voies biliaires.

Tableau 9 : Causes de la paucité dutulaire non-syndromique (ductopénie) [62]

La prématurité
Les infections congénitales : Le CMV, la Rubéole, la Syphilis, l'hépatite B
Les causes métaboliques : Le déficit en alpha-1-antitrypsine, la fibrose kystique, syndrome de Zellweger, Syndrome de Byler, Syndrome d'Ivermark, Syndrome de Prune Belly, l'hypopytuitarisme
Les causes génétiques : La trisomie 18, la trisomie 21, la trisomie partielle 11, et le syndrome de Turner
Hépatite néonatale idiopathique
Paucité ductulaire non-syndromique idiopathique

2.3. Hépatite infectieuse

❖ Les infections TORCH :

Ce groupe d'infections réunit la Toxoplasmose (T), la Rubéole (R), le Cytomégalovirus (C), le Herpes Simplex Virus (H), et d'autres infections (O, pour « Others » en anglais). Ces infections congénitales partagent quelques similarité cliniques telles que l'hépatomégalie, la splénomégalie, la jaunisse, la pneumonie, le purpura, et un retard de croissance intra-utérine (RCIU). Le diagnostic peut être porté grâce à la sérologie ou la PCR.

-La toxoplasmose : cette parasitose est transmise par voie transplacentaire de *Toxoplasma gondii* chez le fœtus. En plus de l'hépatite, elle peut également être responsable d'une chorio-rétinite, d'une hydrocéphalie, d'une microcéphalie et de calcifications intracrâniennes responsables de convulsions, d'un nystagmus, et d'une hypertension intracrânienne (HTIC).

Le traitement fait appel à la Pyriméthamine et à la Sulfadiazine par voie orale pendant 1 an. 2 protocoles peuvent être proposés :

-Soit pyriméthamine 1mg/kg + sulfadiazine 100 mg/kg pendant 6 mois, puis pyriméthamine 0,5 mg/kg + sulfadiazine 100 mg/kg/j pendant 6 mois.

-Soit l'association pyriméthamine - sulfadoxine à 1,25 mg/kg - 25 mg/kg respectivement (soit ¼ de comprimé) tous les 7 jours pendant 1 an.[68]

Recommandation : *Les nouveau-nés atteints de toxoplasmose doivent bénéficier d'un suivi pendant au moins 1 année comportant : une sérologie, un suivi neurologique et ophtalmologique, et une écho trans-fontanelle. (GPP)*

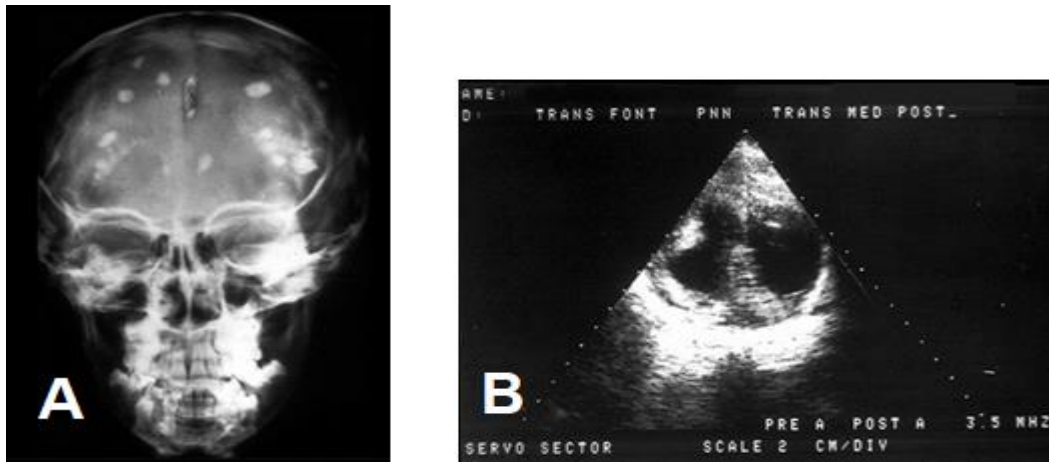


Figure 33 : Toxoplasmose congénitale : Calcifications cérébrales mises en évidence sur Radiographie du crâne de face (A) et Echographie transfontanelle (B) [68]

-La rubéole : cette maladie virale est transmise par voie transplacentaire. Elle peut entraîner une pancytopenie, une cardiopathie congénitale (notamment une sténose de l'artère pulmonaire), une cataracte, une chorioretinite, un retard mental et une surdité sensorielle.

***Note d'attention :** la rubéole est une maladie immunisante. C'est la primo-infection qui est dangereuse pour le fœtus.*

-Le cytomégalovirus (CMV) : cette maladie virale est transmise par voie transplacentaire au fœtus, c'est la plus commune des infections congénitales. Très souvent elle est asymptomatique, et l'hépatite disparaît spontanément, mais elle peut parfois se manifester cliniquement par une hépatomégalie, une splénomégalie, une jaunisse, une pneumonie, un purpura, une ascite, une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes, une chorioretinite, et/ou une surdité sensorielle.

Le principal outil diagnostique est la culture ou la PCR des urines ou de la salive. L'enfant peut excréter le CMV pendant plusieurs années en absence de traitement.

Il faut également explorer l'impact du virus au moyen d'une échographie transfontanelle (ETF) ou d'une TDM cérébrale à la recherche de calcifications, et des bilans ophtalmologique et auditif à la naissance. Sans oublier que le suivi est aussi important car ces complications peuvent se développer après la période néonatale. [69]

Le traitement peut faire appel au Ganciclovir ou au Valganciclovir par voie orale pendant 6 mois. Ce dernier doit être utilisé à une dose de 16 mg/kg 2 fois/jour. Il stérilise les excréments de l'enfant et améliore modestement l'audition et le développement neurologique de l'enfant. [70]

***Note d'attention :** Il a été démontré que le traitement par Ganciclovir pendant seulement 6 semaines donne des améliorations sur le plan auditif et neurocomportemental, mais que ces améliorations se déclinaient progressivement. Il a donc été recommandé de prolonger la durée de traitement à 6 mois, car cela a permis de modestes améliorations sur le long cours. [70]*

-Le Herpes Simplex Virus 1 ou 2 (HSV 1 ou 2) : La transmission a surtout lieu par contact direct avec les lésions génitales actives pendant l'accouchement par voie basse et en post-natal. Elle peut occasionner une méningo-encéphalite herpétique et/ou une septicémie herpétique qui sera à l'origine d'une éruption vésiculeuse, voire nécrotique avec une défaillance multiviscérale. Le virus est typiquement mis en évidence sur les lésions cutanées vésiculaires.[62] Le traitement fait appel à l'aciclovir à 20mg/kg/8h pendant 14 jours, ou 21 jours si atteinte du SNC ou forme disséminée. [71]

***Recommandation :** Un nouveau-né d'une femme herpétique qui est à moins d'un mois d'une primo-infection ou à moins de 7 jours d'une récurrence doit être délivré par césarienne. Il doit bénéficier d'un bain antiseptique, de traitement ophtalmique à l'aciclovir et de prélèvements multiples à 3 jours de vie pour culture virale. (GPP)*

❖ **Autres infections virales :**

▪ **La varicelle :** La varicelle néo-natale est plus fréquente que la varicelle congénitale. Elle survient chez les nouveau-nés chez qui l'infection maternelle a lieu à moins de 21 jours de l'accouchement ou à 2 jours en post-partum. La jaunisse marque la sévérité du tableau, qui souvent associe également une éruption vésiculaire cutanéomuqueuse extensive, ulcéro-nécrotique et une défaillance multi-systémique. Le traitement fait appel à l'aciclovir à 20mg/kg/8h pendant 7 jours.

▪ **Virus de l'hépatite A, B et C** : L'hépatite A est rare en période néonatale. Elle survient quand la maman a été infectée 1 à 2 semaines avant l'accouchement. D'autre part, l'hépatite B et l'hépatite C sont de transmission surtout perinatale, rarement in utéro ou par allaitement. [62] Le nouveau-né d'une maman porteuse d'hépatite B doit bénéficier d'une toilette antiseptique à la naissance, et dans les 12 premières heures de vie d'une sérovaccination (anti-HBs) à raison de 100 UI en IM (0,3 mL/kg), en plus d'une première dose de vaccin en IM (dans un point d'injection différent). Il doit également bénéficier d'une recherche d'AgHBs à 15 jours de vie et d'un titrage anti-HBs à 1 – 4 mois après le vaccin contre l'hépatite B administré à l'âge de 6 mois.

▪ **Virus d'immunodéficience humaine (VIH)** : La transmission se fait surtout en fin de grossesse, pendant l'accouchement et à l'allaitement (qui est d'ailleurs contre-indiqué). L'ictère est rare chez les nouveau-nés séropositifs, même s'ils peuvent présenter éventuellement une hépatosplénomégalie. Parfois la jaunisse et l'hépatite surviennent plus tard, vers 6 mois de vie à peu près. [72] Le nouveau-né d'une femme séropositive au VIH doit bénéficier d'un traitement à la Zidovudine à raison de 4mg/kg 2 fois/j pendant 1 mois. Le traitement sera intensifié si grande prématurité ou charge virale maternelle élevée. Le nouveau-né doit bénéficier d'une PCR à 1 mois de vie et à 6 mois de vie.

▪ **Parvovirus B19** : L'infection survient par passage transplacentaire du virus lors de la primo-infection. Il peut être à l'origine d'une anémie profonde, d'une insuffisance hépatocellulaire, et d'une érythroïèse dermique («Blueberry Muffin rash » avec des papulonodules disséminés allant du rouge vif au bleu gris). Le traitement est purement symptomatique et consiste en des transfusions sanguines.



Figure 34 : Syndrome de Blueberry Muffin [73]

▪ **Les entérovirus (Echovirus, Coxsackie virus, adénovirus) :** Ils peuvent être à l'origine d'une méningite et/ou d'une insuffisance hépatocellulaire avec ictère.

❖ **Les infections bactériennes :**

Une hyperbilirubinémie conjuguée peut survenir en parallèle avec un sepsis ou une infection extrahépatique localisée. On incrimine le plus souvent les bacilles gram négatif (notamment E. Coli et Klebsiella) et les cocci gram négatifs (comme le Streptocoque B, le Staphylocoque, et les entérocoques).

Note d'attention : *Les INBP sont dues à :*

-Streptocoque du groupe B (40 à 50%)

-Escherichia Coli (10 à 15%)

-Autres (30 à 40%) : Listéria, Haemophilus influenzae, staphylococcus aureus, streptococcus pyrogenes, streptococcus pneumoniae... [74] [75]

▪ **Le Streptocoque du groupe B (ou Streptococcus agalactiae) :** c'est un germe banal mais il peut être responsables d'INBP graves. Son réservoir humain est principalement le tube digestif à partir duquel se fait la colonisation des voies urogénitales. L'infection néonatale à SGB résulte d'une contamination du nouveau-né durant l'accouchement par ingestion et/ou inhalation des sécrétions vaginales maternelles colonisées par le streptocoque du groupe B. La contamination du nouveau-né peut alors aboutir à une translocation bactérienne à travers l'épithélium pulmonaire ou digestive et à une infection systémique. La prévention repose sur un dépistage en fin de grossesse du portage de la bactérie, au moyen d'un prélèvement vaginal entre 35 et 37SA. En cas de positivité de la PCR ou de la culture, une antibioprophylaxie perpartum doit avoir lieu.

Note d'attention : *Dans une étude prospective réalisée au CHU de Marrakech sur 275 parturientes lors de l'entrée en salle d'accouchement sur une période de 6 mois, la fréquence du portage maternel du SGB était de 20,2% [76]*

Le Collège Américain de Gynécologie et d'Obstétrique, l'Académie Américaine de Pédiatrie, et le Centre de Contrôle de Maladies et de Prévention (CDC) ont proposé en 1996, deux options, considérées comme équivalentes justifiant la mise en route de l'antibiothérapie perpartum, soit la positivité du test de dépistage du SGB, soit la présence de facteurs de risque :

- Colonisation de la mère par le SGB pendant la grossesse en cours
- Bactériurie à SGB pendant la grossesse en cours
- Nourrisson précédent atteint d'une maladie à SGB invasive
- Rupture prolongée des membranes
- Fièvre maternelle

L'antibioprophylaxie repose sur l'administration au moins 4 heures avant l'accouchement de la Pénicilline G par voie IV (5 Millions d'UI), avec recours aux macrolides si allergie à la Pénicilline.

Recommandations :

-Le dépistage du portage vaginal de SGB doit être généralisé lors du suivi des grossesses au Maroc. (GRADE A)

-Dans l'attente de la généralisation du dépistage du portage vaginal de SGB et la rédaction de protocoles nationaux d'ATB-prophylaxie perpartum adaptée, la liste des FDR doit être adaptée à notre contexte. (GRADE B)

▪ **La syphilis congénitale :** L'agent causal est le tréponème (un spirochète). La transmission maternelle se fait par voie transplacentaire. Si le traitement de la maman est réalisé avant le 4^{ème} mois de grossesse, le risque de contamination de l'enfant est nul. Par contre, en l'absence de traitement ou si le traitement est réalisé après le 4^{ème} mois de grossesse, le risque de contamination est élevé.

Cliniquement la syphilis congénitale se manifeste sous deux formes chez le nouveau-né :

- soit un tableau de sepsis grave,
- soit un tableau commun avec un ou plusieurs des signes suivants : des syphilides érythémato-papuleuses, un pemphigus palmo-plantaire, un ictère, un coryza syphilitique, une ostéochondrite, une périostite, une ostéomyélite, une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie, une ovarite ou orchite, un syndrome néphrotique, une méningo-encéphalite, un syndrome hémorragique...

Note d'attention : Certains nouveau-nés avec syphilis congénitale ne développent pas de jaunisse, mais présentent plutôt des lésions cutanées typiques palmo-plantaires ou juste une fièvre avec hépatosplénomégalie. [62]

Le diagnostic repose sur la sérologie, à savoir le test VDRL qui doit être à 4 fois supérieur à celui de la mère, et la mise en évidence d'anticorps anti-tréponémiques (FTA-Abs). Chez le nouveau-né symptomatique, on peut directement rechercher les tréponèmes dans les sérosités nasales et les lésions cutanées. La radiologie standard des os longs peut mettre en évidence des anomalies osseuses typiques dès les premières 24 heures de vie, permettant alors le diagnostic alors que les résultats des tests biologiques sont encore en cours.



Figure 35: Radiographie des membres inférieurs d'un nouveau-né âgé de 8 jours et présentant une syphilis congénitale objectivant une périostite de la diaphyse et de la métaphyse du Fémur, du Tibia et du Péroné. [77]

En pratique, quand un nouveau-né d'une maman avec sérologie syphilitique positive au cours de la grossesse, est symptomatique ou présente un VDRL à 4 fois supérieur à celui de sa maman, il faut compléter le bilan par une ponction lombaire et une radiologie standard des os longs, puis le traiter au moyen de la Pénicilline G 50000 UI/kg/8h en IVD pendant 10 à 14 jours. Ensuite il faut assurer un suivi clinique et sérologique à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois.

▪ **La listériose :** L'infection congénitale à *Listeria Monocytogenes* se manifeste souvent par une méningite, une pneumonie, une hépatosplénomégalie et moins souvent une jaunisse. La ponction-biopsie hépatique (PBH) révèle des micro-abcès contenant des bacilles gram négatif. [62]

▪ **La tuberculose :** Elle peut se manifester par une hépatomégalie, un ictère, une détresse respiratoire, un faible réflexe de succion, le tout évoluant dans un contexte fébrile. Les critères pratiques pour diagnostiquer une tuberculose congénitale sont comme suit :

-Une preuve d'infection à la tuberculose chez le nouveau-né,

-Et au moins un critère parmi les suivants : des lésions cutanées dès la première semaine de vie, preuve d'infection à la tuberculose sur le placenta ou sur les voies génitales maternelles, une PBH mettant en évidence la présence de granulome giganto-cellulaire avec nécrose caséuse, et/ou l'exclusion d'infection post-natale (séparation de l'enfant de sa maman dès la naissance et d'autres sources potentielles d'infection). [78]

Le traitement se fait selon un régime 2RHZ/4RH, c'est-à-dire, 2 mois de Rifampicine, Isoniazide et Pyrazinamide, puis 4 mois de Rifampicine et Isoniazide. A raison d'une prise par jour par voie orale selon les doses suivantes : l'Isoniazide 10 à 15 mg/kg, la Rifampicine 10 à 20 mg/kg, et le Pyrazinamide 30 à 40 mg/kg. Ce traitement doit bien sûr être adapté aux résultats de l'antibiogramme. L'Ethambutol est généralement évité car il a une toxicité oculaire.

Note d'attention : *La vaccination BCG sera permise en fin de traitement.*

2.4. Mucoviscidose

Elle est d ue à une mutation du gène codant pour la protéine CTFR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) dont le rôle est de réguler les mouvements hydro-électrolytiques dans les organes creux. Ainsi chez les personnes présentant la mucoviscidose, le mucus est piégé dans les bronches. Les manifestations cliniques débutent tôt dans la vie et sont dominées par l'atteinte respiratoire (bronchectasie et bronchites   répétition) et l'insuffisance pancréatique exocrine. Néanmoins l'iléus méconial est sa manifestation la plus précoce, c'est une obstruction de l'iléon terminal par un méconium anormalement épais. Le diagnostic repose sur le test de la sueur et l'analyse génétique pour détecter quelle mutation en est responsable. La PEC thérapeutique repose avant tout sur une kinésithérapie respiratoire et le traitement des surinfections broncho-pulmonaires, ainsi que sur un régime alimentaire équilibré, non-restreint en graisses et hypercalorique avec supplémentation en extraits pancréatiques gastroprot g s (2000 – 10000 UI de lipases /kg/jour) et en vitamines liposolubles [79]. La mucoviscidose est une maladie grave qui est fréquente dans la population caucasienne, et elle est de transmission autosomique récessive.

Principe du test de la sueur : *Il consiste à mesurer les concentrations sudorales du Na⁺ et du Cl⁻. En cas de mucoviscidose, ces concentrations sont anormalement élevées (Cl⁻ > 60 mEq/L) par défaut de réabsorption des ions chlorure. On provoque la transpiration en faisant passer pendant 5 minutes un courant de très faible intensité au travers d'une compresse imprégnée de pilocarpine déposée au niveau de l'avant-bras. La sueur produite est recueillie pendant 30 minutes à l'aide d'un papier filtre posé sur la zone stimulée, comme le montre la figure ci-dessous.*



Figure 36 : Dispositif utilisé pour le test de la sueur.

2.5. Maladies métaboliques

❖ Déficit en α -1-antitrypsine :

Maladie génétique de transmission autosomique récessive fréquente chez les caucasiens, caractérisée par des taux sériques diminués d'alpha-1 antitrypsine (AAT), qui est un inhibiteur des protéases produit essentiellement par le foie. Seuls quelques individus atteints de cette maladie développent une insuffisance hépato-cellulaire, parfois même une ductopénie.

Le diagnostic repose sur l'absence de pic de l'AAT sur le tracé de l'électrophorèse des protéines (EEP), mais il doit être confirmé par une évaluation du taux sérique de l'AAT : < 80 mg/dL (< 15 μ mol/L) si mesuré par immunodiffusion radiale ou < 50 mg/dL (< 9 μ mol/L) si mesuré par néphélométrie. Il faut ensuite faire un génotypage pour connaître la mutation qui en est responsable.

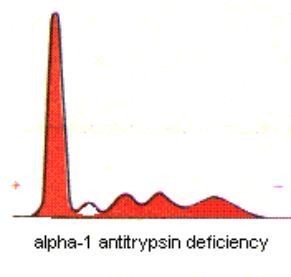


Figure 37 : Aspect du déficit en alpha-1-antitrypsine sur l'électrophorèse des protéines

Le pronostic de cette maladie est favorable chez à peu près la moitié des patients. Le reste des patients soit vivent avec une cirrhose, soit meurent pendant la première année de vie. Il est difficile de déterminer quel sera le pronostic de chaque enfant de manière précoce, mais il a été démontré que quand l'ictère persiste plus de 6 mois, plus le pronostic est mauvais.[62] La transplantation hépatique peut-être indiquée s'il y a une insuffisance hépatocellulaire.

❖ Galactosémie :

Les caractéristiques cliniques sont extrêmement variables chez les nouveau-nés. Elles incluent : une jaunisse, des vomissements, une diarrhée, une faible prise de poids, mais aussi des manifestations oculaires telles que la cataracte, l'hémorragie intra-oculaire, et le décollement rétinien. Le retard des acquisitions psychomotrices est possible mais rare.

L'insuffisance hépato-cellulaire peut s'installer de manière aiguë ou progressive. A l'opposé, certains nouveau-nés peuvent même être strictement asymptomatique pendant les premières années de vie.

Le diagnostic est porté à la mise en évidence d'un déficit en galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT). La mesure de cette dernière doit être réalisée avant que le nouveau-né n'ait bénéficié d'une quelconque transfusion.

Recommandation : *il ne faut pas se fier à la galactosurie, car elle peut être présente chez les nouveau-nés sains durant les premiers jours de vie, et jusqu'à 2 semaines de vie chez les prématurés. Inversement, la galactosurie peut ne pas être présente chez les nouveau-nés atteints de galactosémie si ce dernier est incapable d'être nourri.*

Le traitement consiste en l'élimination du galactose du régime de l'enfant. [62]

❖ **La fructosémie :**

L'intolérance au fructose est maladie génétique à transmission autosomique récessive, due à un déficit en Aldolase B (Fructose-biphosphase-aldolase) qui intervient dans la glycolyse et la néoglucogénèse, et qui est présente dans le foie, dans le rein et l'intestin grêle. L'âge aux premiers signes cliniques dépend de l'exposition au fructose et/ou au saccharose : notamment des jus de fruits ou même des médicaments contenant du sucre. La fructosémie se manifeste souvent par des vomissements, une hépatomégalie et un ictère cholestatique. Sur le plan paraclinique, on retrouve souvent des chiffres élevés d'aminotransférases, des troubles de la coagulation, une protéinurie et une aminoacidurie. La PBH révèle une fibrose avec une stéatose macrovésiculaire en parallèle avec des anomalies typiques au niveau du cytoplasme des hépatocytes appelés des « trous de fructose ». Le traitement consiste en l'élimination du fructose et du saccharose du régime. [62]

❖ **Maladie de Newman Pick :**

Il y a deux types qui sont associés aux hépatopathies néonatales :

-Type A : C'est une sphingolipidose qui est de transmission autosomique récessive, et qui est due à un déficit en sphingomyélinase lysosomale entraînant l'accumulation de sphingomyéline dans les cellules réticulo-endothéliales. Elle peut se manifester par une

hépatosplénomégalie, un ictère cholestatique, une pneumopathie, et/ou une atteinte neurodégénérative progressive avec retard de développement psychomoteur. La sphingomyélinase est mesurée sur un prélèvement sanguin. Il n'y a pas de traitement efficace pour le moment, l'enfant meurt souvent avant l'âge de 3 ans.

-Type C : Maladie lysosomale par accumulation du cholestérol non-estérifié de transmission autosomique récessive. Elle se manifeste par une insuffisance hépato-cellulaire et/ou respiratoire. Parfois elle ne se manifeste que par une hypotonie et un retard du développement. Le diagnostic est souvent tardif à cause de l'absence d'hépatomégalie et de la négativité des tests de dépistage urinaire des maladies lysosomales. Le diagnostic repose sur une biopsie de peau montrant une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes. Le diagnostic est ensuite confirmé par un génotypage. Le miglustat permet la stabilisation de la maladie, voire même une légère amélioration. [80]

❖ Tyrosinémie type 1 :

C'est un trouble du métabolisme de la tyrosine qui est de transmission autosomique récessive, et qui est secondaire à un déficit en Fumaryl-acétoacétate-hydrolase (FAH) qui est surtout présent dans le foie et dans les reins. Il se manifeste souvent par une insuffisance hépatocellulaire avec un rachitisme et une aminoacidurie. La PBH montre une hépatite sévère. Typiquement, l'alpha-foetoprotéine (AFP) est anormalement élevée pour un nouveau-né, souvent 40000 à 70000 µg/L. La tyrosine, la phenylalanine et la methionine sont élevées dans le plasma. Le traitement a été révolutionné par le Nitisinone (commercialisé sous le nom de « Orfadin »), en association avec un régime pauvre en tyrosine et en phenylalanine, permettant ainsi une extension impressionnante de l'espérance de vie[81], mais le risque de développer un carcinome hépato-cellulaire au cours de l'enfance persiste malheureusement.[62]

2.6. Hépatite néonatale idiopathique

Chez une large proportion de nouveau-nés, une hyperbilirubinémie conjuguée est mise en évidence sans qu'aucune étiologie ne soit retrouvée. La PBH montre une hépatite avec une transformation des hépatocytes en cellules géantes. Le pronostic est en général favorable avec une parfaite résolution de l'hépatite de manière spontanée. Les critères de mauvais pronostic

sont la persistance de l'ictère au-delà de 6 mois, la persistance de l'hépatomégalie et/ou la présence d'une inflammation sévère sur la PBH. [62]

2.7. Autres

Cholestase fibrinogène familiale, alimentation parentérale...

Cas clinique n°11

Votre collègue gynécologue reçoit Mme Hanae, femme enceinte à 34SA, G1P0, auxiliaire de crèche. Son motif de consultation : fièvre isolée pendant plus de 2 semaines. Son NFS montre une hyperlymphocytose à 10.000/mm³ et une monocytose. Le frottis sanguin montre de grands lymphocytes hyperbasophiles et polymorphes.

1/ De quel syndrome s'agit-il ?

2/ Quel doit être la CAT du médecin traitant ?

Les résultats sérologiques de la maman ne se font pas attendre :

EBV : VCA IgG - et IgM - ; toxoplasmose IgG - et IgM - ; CMV IgG - et IgM +. La réévaluation de la sérologie 15 jours plus tard montre une ascension des IgM du CMV.

A la naissance, le nouveau-né a un APGAR à 5, il présente une polypnée, une cyanose généralisée et un score de Silvermann à 6, une HSMG et un réflexe cochléo-palpébral aboli.

3/ Quel diagnostic évoquez-vous ?

4/ Quel bilan faut-il réaliser chez ce nouveau-né ? Pourquoi ?

Voici les résultats de vos explorations : PCR en faveur du CMV. ASAT à 100, ALAT 120, Bilirubine totale à 50mg/L à prédominance conjuguée. Suite à une anomalie de l'ETF, une TDM cérébrale a été réalisée. En voici un cliché :

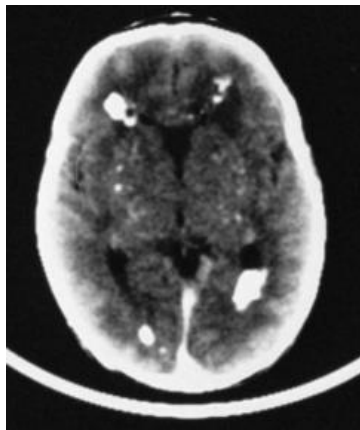


Figure 38 : (cf. Liste des Illustrations) [69]

Vers 36H de vie, le nouveau-né commence à présenter un ictère cutanéomuqueux avec selles décolorées et urines foncées.

5/ Que déduisez-vous de toutes ces informations ?

6/ Quelle est votre PEC ?

Réponses :

1/ C'est un syndrome mononucléosique.

2/ Il faut tout d'abord faire une échographie obstétricale et un RCF pour évaluer le retentissement sur le fœtus, mais aussi chercher l'étiologie au moyen des sérologies (en particulier CMV, Toxoplasmose et EBV).

3/ Il s'agit bien d'un syndrome mononucléosique dû au CMV chez la maman, ayant probablement occasionné une infection materno-fœtale au CMV à l'origine d'une prématurité, d'une HSMG, et d'une surdité.

4/ Voici les explorations qu'il faut réaliser :

-PCR sur sang fœtal ou sur échantillon urinaire à la recherche du CMV.

-NFS à la recherche d'une hyperlymphocytose.

-Bilan hépatique complet à la recherche d'un retentissement hépatique.

-Echographie trans-fontanelle à la recherche de calcifications péri-ventriculaires.

-PEA et PEV pour dépister un retentissement auditif et/ou visuel.

5/ Le CMV a été à l'origine d'une hépatite et d'une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, de même que de calcifications périventriculaires.

6/ Il faut commencer une thérapie antivirale à base de Valganciclovir 16mg/kg 2 fois/j pendant 6 mois, et procéder à une supplémentation en vitamines ADEK et en triglycérides à chaîne moyenne. D'autres parts, les apports caloriques doivent être majorés (à peu près 125% des besoins d'un enfant de son âge).

Il ne pas oublier de réaliser une échographie abdominale à la recherche de signes d'AVB éventuelle évoluant en parallèle.

Enfin, il faut instaurer une surveillance étroite continue de l'audition et de la vision.

Note d'attention :

Les femmes enceintes en contact fréquent avec des enfants de < 3 ans doivent veiller à ne pas entrer en contact avec les fluides potentiellement porteurs du CMV (salive, urines, larmes), car c'est une infection particulièrement grave pour le fœtus.

Cas clinique n°12

Mme Itto est une jeune femme âgée de 18ans et originaire d'un village au Moyen-Atlas, elle se présente chez son gynécologue pour une fièvre persistante à 32 SA.

1/ Quel doit être le bilan de 1^{ère} intention ?

Le bilan révèle un élément majeur : TPHA (+), VDRL (+).

2/ Quelle doit être la conduite à tenir ?

Mme Itto est perdue de vue. Elle accouche à domicile et revient vous consulter à J15 de vie de son enfant avec comme motif : l'apparition des lésions suivantes (voir figures ci-dessous).



Figure 39 : (cf. Liste des Illustrations) [82]

3/ Que représentent ces lésions ? Quels autres signes cutanés peut occasionner la syphilis ?

4/ Quelle est votre CAT immédiate ?

Vous remarquez le lendemain l'installation d'un ictère cutanéomuqueux avec décoloration des selles.

5/ Quelle est votre CAT ?

Réponses :

1/ -NFS, CRP, ECBU, prélèvement vaginal et hémoculture si fièvre > 38,5°C.

-Sérologies de l'hépatite B, de la Syphilis et du VIH (après consentement éclairé).

2/ Il faut traiter la maman : Benzathine-Penicilline (Extencilline*) à 2,4 MUI en intramusculaire, à raison de 1 à 3 injections espacées d'une semaine. Si allergie à la Pénicilline, l'Extencilline sera remplacée par l'érythromycine à raison de 2g/j pendant 1 mois. Il faut aussi surveiller la sérologie après 3 mois, 6 mois, 9 mois, puis 12 mois.

3/ Vu le contexte d'infection maternelle à la Syphilis, ces lésions cutanées sont probablement des syphilides papuleuses. La syphilis peut aussi occasionner sur le plan cutané un ictère néonatal, un pemphigus palmo-plantaire, ou encore des syphilides squameuses.

4/ Il faut :

-Réaliser un bilan chez le nouveau-né : TPHA, VDRL, FTA-ABS, une ponction lombaire, recherche de tréponèmes dans les syphilides, NFS, bilan hépatique complet.

-Antibiothérapie chez le nouveau-né : Benzathine-penicilline (Extencilline*) à 50.000UI/kg/8h par voie intra-veineuse directe pendant 10-14jours.

5/ -Continuer l'antibiothérapie.

-Faire un bilan :

-Echographie abdominale (Même si l'ictère cholestatique dans ces circonstances est fort probablement lié à une hépatite à la Syphilis, il faut tout de même faire une échographie abdominale pour ne pas passer à côté d'une atresie des voies biliaires évoluant en parallèle)

-Bilirubinémie totale + non-conjuguée + conjuguée

-PAL, GGT + ASAT, ALAT

-TP, TCA + glycémie à jeun

-ECBU + CRP.

Note d'attention :

Ce cas clinique souligne également l'importance du suivi des grossesses et de l'impact du comportement sexuel à risque sur le bien-être fœtal.

Cas clinique n°13

Hayate est âgée de 3 semaines. Elle présente depuis 2 jours un épisode une hypotonie avec faible réflexe de succion dans contexte de fièvre à 40°C. Vous l'examinez : l'abdomen est souple, pas de matité hypogastrique. Le reste de l'examen est sans particularité.

1/ Faut-il hospitaliser l'enfant ?

2/ Quel est le 1^{er} diagnostic à évoquer ?

3/ Quel est votre bilan de 1^{ère} intention ?

4/ Quel traitement prescrivez-vous en attendant les résultats ?

Résultats du laboratoire : l'hémogramme montre une hyperleucocytose 30.000/mm³ , L'ECBU montre la présence de GB à 30/mm³ et de BGN à 15UFC/mm³. L'échographie rénale montre des foyers de néphrite.

5/ Quel est votre diagnostic ?

6/ Quel traitement instaurez-vous ?

A J2 de son hospitalisation, Hayate commence à présenter un ictère cutanéomuqueux sur fond rose avec selles décolorées et urines foncées.

7/ Caractérisez cet ictère. Quel est le 1^{er} diagnostic à évoquer ?

Résultats du laboratoire : ASAT à 70 U/L, ALAT 85 U/L, PAL à 300, bilirubinémie à 100 mg/L à prédominance conjuguée.

8/ La photothérapie constitue-t-elle une alternative thérapeutique ? Pourquoi ? Que proposez-vous ?

9/ Quels autres complications peut générer une PNA ?

Réponses :

1/ Oui, toute fièvre chez un enfant de moins de 3 mois doit être explorée. D'autant plus que cette enfant est hypotonique.

2/ Chez le nouveau-né avec une fièvre isolée bien tolérée et sans critères de gravité, l'infection urinaire est évoquée de principe.

3/ En absence d'orientation clinique, nous demandons le bilan suivant : NFS, CRP, ECBU, hémoculture, PL + Radiographie thoracique + Echographie abdominale.

4/ Vu que l'état général de Hayat, il faut initier une antibiothérapie probabiliste à base de : Amoxicilline 100mg/kg/j, Ceftriaxone 50 mg/kg/j et Gentamicine 5 mg/kg/j, en parallèle avec un antipyrétique : Paracétamol 60mg/kg/j en 4 prises.

5/ C'est une pyélonéphrite aiguë (probablement à E. Coli : argument de fréquence).

6/ Continuer le traitement par Ceftriaxone et Gentamicine par voie veineuse jusqu'à obtention d'une baisse de la fièvre et de la CRP. On pourra ensuite procéder à un relais par VO de la C3G : Céfixime 8mg/kg/j pour une durée totale de 10 jours.

7/ C'est un ictère tardif (apparition après 10jours de vie) d'allure cholestatique. Vu le contexte infectieux, il faut suspecter une hépatite à E. Coli.

8/ Non, la photothérapie est strictement inutile dans les ictères cholestatiques car son principe d'action est d'induire une photoisomérisation de la BNC non-liée à l'albumine de façon à ce qu'elle ne puisse pas traverser la BHE. Cet ensemble d'événements ne concerne pas la bilirubine conjuguée car elle ne peut traverser la BHE.

Le traitement de cette hépatite infectieuse à E. Coli repose donc sur le traitement de la PNA.

9/ Autres complications possibles de la PNA : abcès du rein, choc septique, pyélonéphrite chronique (par destruction du parenchyme rénal, et donc une insuffisance rénale chronique).

Note d'attention :

La fièvre doit toujours être explorée chez un enfant de moins de 3 mois. Dans ce cas clinique, son exploration a révélé une PNA à E. Coli à l'origine d'une hépatite.

Cas clinique n°14

Vous recevez le nouveau-né Ouassim à J4 de vie avec comme motif de consultation : altération de l'état général depuis J2 de vie et évoluant dans un contexte fébrile (39°C).

Vous examinez l'enfant : Il présente un ictère atteignant les avant-bras et les jambes avec urines foncées et selles décolorées. Le temps de recoloration cutanée est > 3 secondes. Ouassim est hypotonique avec abolition des réflexes archaïques. Sa fontanelle antérieure est bombée. Sa fréquence cardiaque est à 190bpm. Sur le plan respiratoire : sa fréquence respiratoire est à 70 cycles/minute, il présente une respiration abdominale avec tirage intercostal, sus- et sous-sternal, et battement des ailes du nez marqué. Pas de geignement expiratoire, ni d'entonnoir xyphoïdien. Pas d'hépatosplénomégalie.

1/ Faites une synthèse des données de l'examen clinique. Quel est le diagnostic le plus probable ?

2/ Quelle est votre CAT immédiate ?

Les résultats reviennent du laboratoire :

*Prélèvements sanguins :

-GB à 25500/mm³ à prédominance PNN, Hb à 15.5g/dL,

-Groupe sanguin O+, Test de Coombs négatif,

-Bilirubine totale à 134 mg/L à prédominance indirecte 128mg/L, PAL à 200, GGT à 30, ASAT à 50, ALAT à 49

-CRP à 77, Procalcitonine à 0,7

-Hémoculture négative

-Natrémie à 145

*PL : Aspect trouble. 40 PNN /mm³, albumine 1,5g/L, identification d'un Streptocoque B.

*Echographie trans-fontanelle normale.

*ECBU stérile.

3/ Quel est votre diagnostic ?

4/ Quelle ATB-thérapie proposez-vous ?

5/ Quels éléments doivent être surveillés au cours de l'hospitalisation ?

L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'ictère, la normalisation de la température, la régression puis la disparition des signes neurologiques. La bilirubine de contrôle est à 83mg/l et la CRP est à 13. Le poids est à 3500g, la taille à 50cm et le PC à 35cm.

6/ Doit-on réaliser une PL de contrôle avant l'autorisation de sortie ?

7/ Quels éléments seront suivis au long cours ?

8/ Quelle prophylaxie réalisée pendant la grossesse aurait pu prévenir ce tableau ?

Réponses :

1/ Il s'agit d'un ictère (grade 4 de Kramer) évoluant dans un contexte infectieux majeur (avec détresse respiratoire significative : score 5 selon Silverman). Ce tableau pourrait être en rapport avec une méningite (bombement de la FA).

2/ CAT :

-Hospitaliser en urgence au service de néonatalogie.

-Voie veineuse pour prélèvement, puis perfusion adaptée aux données de l'ionogramme.

-Bilan en urgence :

**Sanguin :*

-NFS, réticulocytes,

-Bilirubine (totale et conjuguée), PAL, GGT, ASAT, ALAT

-Groupage ABO et Rh, Test de Coombs direct

-Hémoculture, CRP et procalcitonine.

-Ionogramme.

**PL avec analyse cyto-chimique et bactériologique.*

**ECBU.*

-ATBthérapie probabiliste : Amoxicilline 100mg/kg/24h en 2 à 3 IVL + Ceftriaxone 50mg/kg/24h en 2 à 3 IVL + Gentamicine 4-6mg/kg/24h en une IVL.

--Echographie trans-fontanelle à la recherche de complications atteignant le SNC (notamment une dilatation ventriculaire, un épanchement péricérébral, un abcès cérébral, ou encore une ventriculite).

3/ Il s'agit d'une méningite à Streptocoque B ayant occasionné un syndrome cholestatique.

4/ Il faut toujours se référer à l'antibiogramme pour vérifier le profil de résistance du Streptocoque B. On peut donner à titre d'exemple :

Amoxicilline 200mg/kg/24h en 2 à 3 IVL pendant 15 jours (Devant une méningite, il faut doubler la dose des beta-lactamines)

ET Gentamicine 4-6mg/kg/24h en une IVL pendant 5 jours.

5/Il faut surveiller :

**Sur le plan clinique :*

-l'état d'hydratation, les fonctions neurologiques (la conscience, la tonicité, les réflexes archaïques)

-les paramètres : température, périmètre crânien, pouls, T.A

**Sur le plan biologique : NFS + CRP + Ionogramme + PL de contrôle.*

6/ Oui, la PL est faite systématiquement à 48 h de traitement lorsque la première montre la présence d'un germe. L'absence de germe est un signe d'efficacité thérapeutique. Il n'y a aucun intérêt à la refaire avant la sortie si la deuxième est négative et que l'amélioration clinico-biologique est attestée.

7/ Suivi au long cours : recherche de séquelles neurosensorielles (PEV + PEA) et psychomotrices.

8/ On aurait pu éviter ce tableau si la maman avait bénéficié d'un prélèvement vaginal à la recherche du Streptocoque B à l'approche de l'accouchement, puis en cas de positivité du prélèvement : d'une antibiothérapie à base de beta-lactamines au plus tard 4 heures avant l'accouchement.

Note d'attention :

Ce cas clinique traite une autre problématique de santé publique : le portage chronique du streptocoque B. Il illustre la nécessité de sensibiliser les professionnels de santé et la population générale à l'importance de la généralisation du dépistage et de la prophylaxie anti-streptocoque b chez les femmes enceintes à l'approche de l'accouchement car son portage chronique est très fréquent chez la femme et son impact sur le nouveau-né peut-être grave.



Conduite diagnostique

A. Le dépistage

Le dépistage de l'INN repose sur 4 points essentiels :

- L'évaluation visuelle qui doit débiter dès le 1^{er} examen clinique à la naissance, se poursuivre en suites de couches et être répétée à toute occasion, tous les jours au cours du séjour, chaque fois que sont mesurées les constantes vitales du nouveau-né, soit au minimum 2 – 3 fois par 24 heures pendant les 3 premiers jours de vie. [3] Elle doit de préférence être associée à une évaluation objective de la bilirubinémie au moyen du bilirubinomètre transcutané (BTc) ;

- L'évaluation précoce des FDR d'INN chez tous les nouveau-nés :

- ceux qui ont une peau foncée (rendant difficile l'évaluation visuelle de l'ictère),

- ceux qui présentent ≥ 1 facteur de risque majoré d'hyperbilirubinémie sévère (voir tableau ci-dessous) ;

- Noter sur le dossier médical de l'enfant chaque étape de dépistage tout en prenant soin de noter chaque valeur de BTc sur la fiche de suivi, afin d'établir une cinétique individuelle de l'ictère (cf. fiche à la fin de la section « dépistage »). [6]

- L'inclusion des parents, des infirmières et des aides-soignantes dans le dépistage de la jaunisse chez leur enfant, tout en les sensibilisant à ce fléau.

Recommandations :

-Il faut personnaliser le suivi du nouveau-né selon l'évaluation du risque d'INN sévère (cf. courbe et tableau ci-dessous). [4] (GPP)

-Pour les nouveau-nés qui sortent de l'hôpital avant 48 heures, 2 visites de suivi peuvent être nécessaires, la première entre J2 et J3 et la seconde entre J3 et J5. Un suivi plus précoce et/ou plus fréquent doit être assuré pour ceux qui présentent des FDR d'hyperbilirubinémie sévère (cf. tableau ci-dessous). [3] (Grade C)

-Si on ne peut pas assurer un suivi approprié chez un nouveau-né à haut risque de développer une hyperbilirubinémie sévère, il faut reporter la sortie du nouveau-né jusqu'à ce que la période de grand risque soit passée (J3 – J4 de vie). [3] (Grade C)

-La visite de contrôle doit inclure : la mesure du poids de l'enfant et sa comparaison par rapport au poids de naissance, l'évaluation des apports nutritionnels, la quantification du nombre de selles et de couches mouillées par jour, l'évaluation de la présence / l'absence d'un ictère. [3] (Grade C)

-Si l'examen clinique conduit au 3^{ème} jour de vie indique une absence de jaunisse, cela a une forte VPN (91,9% à 100%) concernant la présence d'hyperbilirubinémie. [5] (Grade A)

-Il n'y a pas d'intérêt à mesurer la BST chez tous les nouveau-nés de manière systématique avant la sortie de maternité. [5] (Grade C)

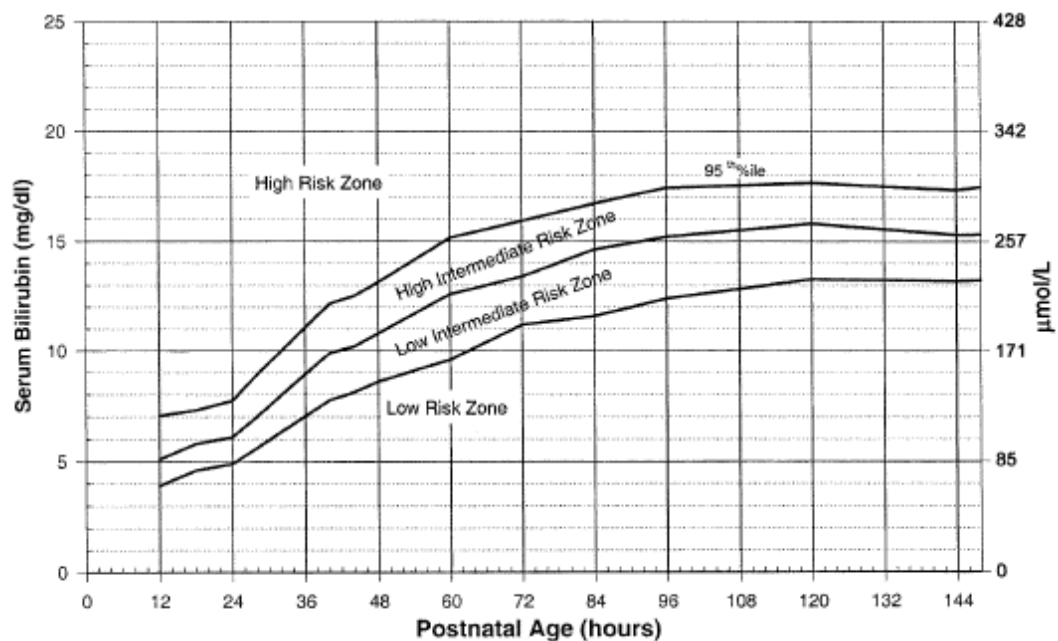


Figure 40 : Nomogramme pour la désignation du risque d'INN sévère chez les nouveau-nés bien portants de ≥ 35 SA et d'un pN ≥ 2000 g selon la bilirubinémie avant la sortie de l'hôpital et l'âge horaire. [83]

Tableau 10 : FDR de développement d'une hyperbilirubinémie sévère chez les nouveau-né de ≥ 35 SA (selon l'ordre d'importance approximatif) [3]

FDR majeurs	FDR mineurs	Risque diminué
-Bilirubinémie avant sortie de l'hôpital dans la zone à haut risque (<i>figure ci-dessus</i>) [83]	-Bilirubinémie avant sortie de l'hôpital dans la zone de risque intermédiaire (<i>figure ci-dessus</i>) [83]	-Bilirubinémie avant sortie de l'hôpital dans la zone de bas risque (<i>figure ci-dessus</i>)[83]
-Ictère précoce [84]	-Âge gestationnel 37 – 38 SA [85]	-Âge gestationnel ≥ 41 SA [85]
-IFME		
-Age gestationnel 35 – 36SA [85]	-Ictère observé avant la sortie de l'hôpital [86]	-Allaitement artificiel exclusif [85]
-ATCD de photothérapie reçue dans la fratrie [86]	-ATCD de jaunisse dans la fratrie [86]	-Sortie d'hôpital après 72 heures de vie [86]
-Céphalématome ou autre saignement significatif [85]	-Macrosome issu d'une mère diabétique [87]	-Origine africaine [29]
-Allaitement maternel exclusif ET inapproprié avec perte de poids excessive [85]	-Age maternel > 25 ans [85]	
-Originaire de l'Asie de l'Est [85]	-Sexe masculin [85]	

Ce tableau énumère les facteurs qui sont fréquemment associés à une hyperbilirubinémie sévère. Si aucun des facteurs n'est présent, le risque d'hyperbilirubinémie sévère est considéré faible. A l'opposé, plus il y en a, plus le risque est élevé. [85]

1. Les bilirubinomètres transcutanés (BTC)

Les bilirubinomètres transcutanés (BTC) permettent un dépistage plus objectif de l'ictère par rapport à l'appréciation à l'œil nu. Ces bilirubinomètres se basent sur l'indice de réflexion de la lumière bleue sur une peau ictérique, cette dernière ayant un indice de réflexion diminué.

Selon les équipes, la bilirubine transcutanée est soit mesurée de manière systématique chez tous les nouveau-nés chaque jour jusqu'à leur sortie de la maternité, soit uniquement pendant leur jour de sortie, soit uniquement chez les nouveau-nés présentant un ictère clinique. [88]

Elle doit être mesurée 3 fois au niveau du sternum ou du front, et la moyenne sera calculée. Bien sûr on ne peut pas utiliser le bilirubinomètre transcutané si l'enfant présente une hypertrichose ou un hématome sur le siège de mesure.

Recommandations :

-Si le bilirubinomètre affiche une mesure à moins de 50 $\mu\text{mol/L}$ par rapport aux valeurs de bilirubinémie imposant la photothérapie, il faut mesurer la BST. [7] (Grade C)

-Il faut ajouter la valeur obtenue par le bilirubinomètre transcutané aux 95% d'intervalle de confiance du dispositif utilisé pour évaluer la concentration maximale probable de la BST. [4] (Grade C)

Note d'attention : Le bilirubinomètre transcutané n'est adapté ni aux prématurés de <35SA, ni aux jaunisses précoces, [89] ni aux jaunisses prolongées, ni à celles qui sont d'allure cholestatique [90]. Ces cas de figure nécessitent plutôt une mesure de la BST.

Plusieurs modèles de bilirubinomètres existent sur le marché, ils diffèrent les uns des autres en terme de fiabilité, de possibilité d'utilisation sur peau non-blanche, mais aussi en terme d'économie sur le long cours (nécessité d'utiliser des consommables). En voici quelques exemples :

Tableau 11 : Les différents modèles de bilirubinomètres transcutanés et leurs caractéristiques [91]

Modèle du bilirubinomètre transcutané	Caractéristiques
Minolta® JM101 et 102	Fiable uniquement sur la peau blanche.
Bilicheck®	Fiable sur toutes les couleurs de peau, mais nécessite un consommable à usage unique (cf. figure ci-dessous).
Bilimed®	Fiable sur toutes les couleurs de peau, et s'utilise sans contact direct avec la peau, donc sans consommable.
Minolta® JM103	Fiable sur toutes les couleurs de peau, et s'utilise avec contact direct avec la peau, mais toujours sans consommable (cf. figure ci-dessous).



Figure 41 : Exemples de bilirubinomètres - A gauche : Bilicheck®, à droite : Minolta® JM103.

Notes d'attention :

-Il y a une discordance moyenne entre la bilirubine transcutanée (pour le Bilicheck®) et la bilirubinémie de 10,6 $\mu\text{mol/L}$ (soit 6 mg/L), avec un maximum de -80 à +60 $\mu\text{mol/L}$ (soit -45 à +35 mg/L). [92]

-Une autre étude a démontré que le Bilicheck® et le Minolta® JM103 avaient une fiabilité qui était bonne et similaire ($r = 0,86$ et $r = 0,85$ respectivement). A l'opposé la fiabilité du Bilimed® était un peu plus faible ($r = 0,70$). [93]

2. Le dépistage par application mobile

La BST est actuellement considérée comme étant le Gold standard pour le diagnostic de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés, mais elle est invasive. D'un autre côté, les bilirubinomètres transcutanés qui sont non-invasifs sont une option plutôt onéreuse et qui ne remplace pas la BST dans sa précision. Il y a quelques années, grâce à l'avènement des nouvelles technologies, un groupe d'ingénieurs de l'Université de Washington et de médecins de l'Hôpital d'Enfants de Seattle ont développé une application mobile BiliCam© utilisable sur smartphones, avec un but ultime : faciliter l'accès au moyen de dépistage de l'INN en période néonatale précoce. Les smartphones offrent des avantages distincts en tant que plateforme médicale en termes de coût, d'accessibilité et de programmabilité. De plus la connectivité Internet de ces appareils permet aux algorithmes d'être adaptés beaucoup plus efficacement. Par conséquent leur omniprésence permet aux familles d'utiliser leur téléphone comme appareil médical, ce qui permet d'éviter le coût, l'anxiété et les tracas des visites inutiles à l'hôpital.

BiliCam© utilise l'appareil photo intégré du téléphone pour photographier le nouveau-né. Après avoir confirmé que les images sont utilisables, le système analyse la peau du nouveau-né, puis communique les résultats à l'utilisateur et recommande un plan d'action.

Dans une étude réalisée aux États-Unis par James A Taylor et al[94], les niveaux estimés de bilirubine grâce à l'application mobile ont été comparés aux valeurs de la BST chez 530 nouveau-nés (20,8% afro-américains, 26,3% hispaniques et 21,2% asiatiques américains). La corrélation globale était de 0,91 et les corrélations entre les nouveau-nés blancs, afro-américains, hispaniques et asiatiques américains étaient respectivement de 0,92, 0,90, 0,91 et

0,88. BiliCam© a donc fourni des estimations fiables des valeurs de la BST, démontrant qu'une technologie peu coûteuse pourrait être utilisée pour dépister efficacement la jaunisse chez les nouveau-nés.

Dans le futur, ces applications pourraient constituer des alternatives intéressantes en terme de coût et de fiabilité par rapport à l'inspection visuelle et au bilirubinomètre transcutané, mais ne pourraient pas remplacer la mesure de la BST.



Figure 42 : Photo illustrant comment les parents et/ou les professionnels de santé pourront utiliser Bilicam© pour monitorer l'ictère néonatal grâce à leurs smartphones

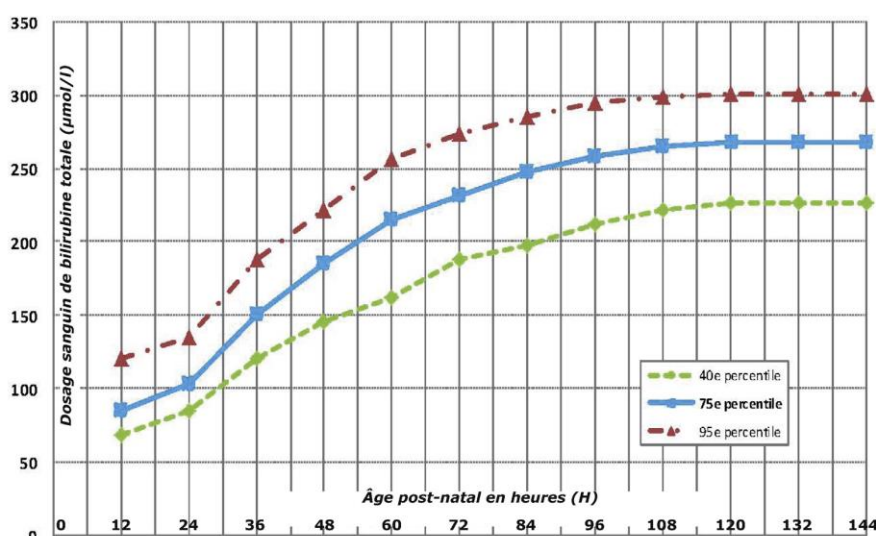
[95]

SUIVI QUOTIDIEN INDIVIDUEL DE L'ICTÈRE

Étiquette patient	Enfant		
	Date N :	Heure N :	Terme :
	Poids :	Sexe :	Anticorps (éluion) :
	Groupe :	Coombs direct :	
Mère			
Groupe :		RAI /Anticorps :	

Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère	
<input type="checkbox"/> Age gestationnel <38 SA	<input type="checkbox"/> Ictère des premières 24h
<input type="checkbox"/> Situation incompatibilité ABO	<input type="checkbox"/> RAI mère positive
<input type="checkbox"/> ATCD ictère traité fratrie	<input type="checkbox"/> ATDC hémolyse familiale
<input type="checkbox"/> Bosse sérosanguine, ecchymose, céphalématome	<input type="checkbox"/> Origine parents ou grands parents : Asie, Afrique, Antilles
<input type="checkbox"/> Allaitement maternel exclusif inefficace	<input type="checkbox"/> Perte pondérale de 8% ou plus

Surveillance quotidienne de l'ictère à l'aide du bilirubinomètre (Btc ou flash)
 Référentiel des bilirubinémies « normales » pour le nouveau-né ≥ 35 SA classées en percentile
 Nomogramme d'après Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, Pediatrics, 1999



Date	J 1	J 2	J 3	J 4	J 5
Heure					
Btc sternum					
Btc front					
Bilirubine totale sanguine					

Indication à prélever un dosage sanguin de bilirubine si Btc >250µmol/l et/ou si Btc ≥ 75ème percentile



Figure 43 : Fiche individuelle de suivi de l'ictère, proposée par la société française de néonatalogie

B. L'interrogatoire

L'interrogatoire a une valeur primordiale dans le diagnostic étiologique de l'ictère néonatal. Il doit au moins faire ressortir les éléments suivants :

1. Les antécédents familiaux

-Recherche de facteurs de risque d'incompatibilité foeto-maternelle (notamment une transfusion sanguine, nombre de pares et de gestes de la maman, son groupe sanguin, et éventuellement ses documents de RAI au cours de la grossesse).

-Sérologies maternelles et notion d'un éventuel voyage dans un pays tropical pendant la grossesse (pouvant indiquer sur la présence d'un éventuel paludisme à titre d'exemple).

-Circonstance maternelle pouvant occasionner une polyglobulie chez le nouveau-né : insuffisance respiratoire chronique ou tabagisme, diabète, vie en altitude...

-Anémie hémolytique dans la famille : notions de transfusions itératives, de crises douloureuses avec leur mode de déclenchement, épisodes d'ictère, de splénomégalie, de splénectomie...

-Cause cholestatique d'origine génétique connue dans la famille

-Origine ethnique de la famille et notion de consanguinité

-Prise médicamenteuse ou toxique récente chez la maman

2. Informations capitales sur le nouveau-né

-Le terme de la grossesse de laquelle il est issu

-Son poids, sa taille et son périmètre crânien à la naissance

-La date d'apparition de l'ictère : il est considéré comme précoce s'il survient avant 24 heures de vie, signant alors un ictère pathologique. A l'opposé, il sera considéré comme tardif s'il survient après 7 à 10 jours de vie.

-Le prolongement de l'ictère : l'ictère est considéré comme prolongé s'il persiste au-delà de 14 jours de vie chez le nouveau-né à terme, et au-delà de 21 jours de vie chez le prématuré et l'hypotrophe.

-La coloration des urines et des selles du nouveau-né

-Le retentissement sur l'état général

-Notion d'hypoxie périnatale ou de traumatisme obstétrical

-Mode d'allaitement

-Traitement médicamenteux ou prise d'un toxique

3. La recherche de contexte d'infection materno-fœtale

-Une infection maternelle systémique, cervicovaginale ou urinaire récente

-Une fièvre maternelle avant, pendant ou après l'accouchement

-Une rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée

-Une rupture prématurée des membranes au-delà de 12 heures

-Un liquide amniotique (LA) louche

-Une chorioamniotite : son diagnostic est retenu devant l'association de :

-Une fièvre maternelle, ET

- ≥ 2 des critères suivants : sensibilité utérine chez la maman, contractions utérines, LA malodorant, tachycardie fœtale (> 160 bpm).

-Une prématurité et/ou une SFA inexplicée

-ATCD d'infection néonatale au Streptocoque du groupe B (SGB)

Recommandation : *Il faut également examiner le « Carnet de Santé de la Femme » à la recherche d'éléments qui peuvent nous orienter tels qu'une notion de RCIU, d'hémorragies obstétricales, le déroulement des grossesses antérieures (notamment la notion de fausses couches antérieures). [44] (GPP)*

C. L'examen clinique

La jaunisse est détectée par le blanchiment de la peau sous l'effet de la pression digitale. Elle progresse de façon centrifuge et céphalo-caudale et elle disparaît dans le sens inverse. Seule la tête est affectée dans les cas bénins, alors que la présence d'une jaunisse palmo-plantaire identifie un ictère grave.

Recommandations :

-Les nouveau-nés doivent être déshabillés et examinés dans un environnement lumineux (de préférence de source naturelle). [5] (Grade C)

-La vérification des gencives et des conjonctives peut être plus fiable chez les nouveau-nés de couleur noire ou d'origine asiatique. [96] (Grade C)



Figure 44 : Nouveau-né ictérique hospitalisé au service P5, CHU de Rabat

L'examen clinique a non seulement une valeur diagnostique de l'ictère mais aussi une valeur orientative sur l'étiologie causant cet ictère. Il convient donc d'identifier les signes associés à toute jaunisse néonatale à savoir :

1. Un syndrome cholestatique

Ce syndrome comprend une hépatomégalie (ferme ou dure), des urines foncées et des selles décolorées.

Notes d'attention :

-Il est tout à fait normal de palper le lobe droit du foie à 2-3 cm sur la ligne médio-claviculaire chez le nouveau-né. Cependant la palpation doit être indolore, la consistance souple et la surface régulière. [97]

-Les selles doivent changer du méconium à une couleur moutarde jaune au bout du 3^{ème} jour.[98]

-il n'existe pas de prurit au cours de la période néonatale. [13]

Recommandation : *Tout ictère d'allure cholestatique nécessite une hospitalisation immédiate dans un centre de néonatalogie pour assurer une PEC urgente. [7] (Grade C)*

2. Un syndrome hémolytique

Ce syndrome comprend en plus de l'ictère, une pâleur, une hépatosplénomégalie, et éventuellement une anasarque foeto-placentaire dans les cas graves.

3. Un syndrome infectieux

-Fièvre (température > 38°C) ou hypothermie (< 36°C)

-Signes hémodynamiques : teint grisâtre, marbrures, tachycardie (> 160 btm), bradycardie (< 100 btm), temps de recoloration > 3 secondes, hypotension artérielle.

-Signes respiratoires : détresse respiratoire, tachypnée, geignement, apnées.

-Signes neurologiques : somnolence, troubles du tonus, réflexes archaïques diminués, fontanelle tendue, convulsions.

-Signes cutanées : purpura, ictère, pustulose, omphalite (rougeur ombilicale gagnant la peau).

-Signes digestifs : diarrhée, refus de téter, ballonnement abdominal.

-Hépatosplénomégalie.

-Ecoulement de pus de l'oreille et/ou conjonctivite purulente.

Recommandations :

*-Un examen clinique normal n'élimine pas une INBP chez le nouveau-né à risque.
(Grade C)*

*-il faut suspecter une INBP chez tout nouveau-né qui va mal sans raison apparente.
(Grade C)*

Note d'attention : *L'INBP n'a pas de signes cliniques spécifiques en néonatalogie.*

4. Des signes de déshydratation

-Extra-cellulaire : dépression de la fontanelle antérieure, yeux creux, pli cutané, oligurie, risque de collapsus (tachycardie, allongement du temps de recoloration, teint gris, marbrures, hypoTA).

-Intra-cellulaire : fièvre, sécheresse des muqueuses, léthargie, irritabilité, convulsion.

Notes d'attention :

-Pendant la 1^{ère} semaine de vie, une perte de poids < 10% du poids de naissance est tout à fait acceptable. Mais le nouveau-né doit retrouver son poids de naissance au bout du 7^{ème} – 10^{ème} jour de vie. [7]

-≥ 4 couches mouillées /j vers J3 de vie, indique un apport suffisant en lait. [98]

5. Des signes d'hypothyroïdie

(cf. rubrique « étiologies »).

6. Des signes d'encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA)

La léthargie, la diminution des réflexes archaïques, les vomissements, les cris aigus, l'hypotonie puis l'hypertonie, l'opisthotonos, les convulsions. [7] (cf. « complications »)



Figure 45 : Pas d'ictère à gauche, ictère à droite

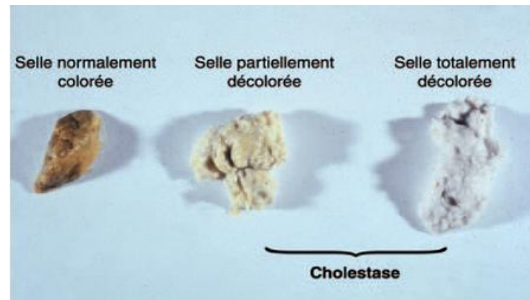


Figure 46 : Couleur des selles : de gauche à droite : normale, décolorée, blanche [67]

7. La loi de Kramer

La loi de Kramer décrit la relation entre la bilirubinémie et la progression de l'ictère sur la peau. On décrit alors 5 niveaux de gravité : le moins grave étant quand seuls la tête et le cou sont atteints, le plus grave étant quand sont atteints la plante des pieds et la paume des mains. Dans tous les cas, cette loi permet seulement d'estimer les valeurs de la bilirubinémie mais l'évaluation visuelle ne remplacera jamais la mesure de la bilirubinémie. [99]

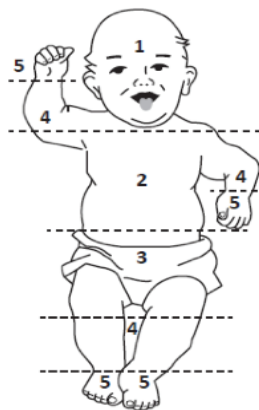


Figure 47 : Evaluation visuelle de l'INN (Loi de Kramer)

Tableau 12 : Evaluation visuelle de l'INN (Loi de Kramer)

Région du corps	Niveau de gravité	Intervalle de la bilirubinémie (mg/L)
Tête et cou	1	40 – 80
Tronc supérieur (au-dessus de l'ombilic)	2	50 – 120
Tronc inférieur (au-dessous de l'ombilic) et cuisses	3	80 – 160
Bras, avant-bras, et jambes	4	110 – 180
Plante des pieds et paume des mains	5	≥ 180

D. Les explorations paracliniques

L'ictère est une pathologie multifactorielle justifiant alors en cas de précocité, de prolongation, ou d'association à des signes en faveur d'une cause non-physiologique, une panoplie d'explorations biologiques de 1^{ère} intention dont le but est d'orienter le clinicien dans sa logique. Même si l'ictère est diagnostiqué et caractérisé cliniquement, il est strictement indispensable de le confirmer au moyen de la biologie, pour évaluer son ampleur et faire son suivi dans le but d'apprécier l'efficacité des alternatives thérapeutiques conduites. Le bilan de 1^{ère} intention a aussi un but étiologique. Ces explorations recherchent les pathologies les plus fréquemment retrouvées dans notre pratique quotidienne. On cherchera alors tout d'abord des stigmates d'infection ou d'incompatibilité fœto-maternelle ou encore de déshydratation.

Recommandations :

Il faut procéder à des explorations paracliniques pour identifier la cause sous-jacente de l'ictère si on est devant une des situations suivantes : un ictère précoce, un ictère prolongé, un ictère d'allure cholestatique, ou alors un ictère associé à d'autres anomalies cliniques. [7] (Grade A)

-Chez le nouveau-né cliniquement bien portant, issu d'une grossesse à terme, et présentant un ictère après 24 heures de vie, et qui a une bilirubinémie à moins de 50µmol/L par rapport au seuil requis pour la photothérapie, il faut répéter la mesure de la bilirubinémie au bout de :

- 24 heures si le nouveau-né ne présente aucun facteur de risque,*
- et au bout de 18 heures s'il en présente.*

Dans les mêmes conditions, si la bilirubinémie est inférieure de plus de 50µmol/L par rapport au seuil requis pour la photothérapie, la répétition de la mesure de la bilirubinémie n'est pas obligatoire. [100] (Grade C)

1. Devant un ictère précoce

Le bilan de 1^{ère} intention typique chez le nouveau-né est comme suit :

-Bilirubinémie totale + conjuguée + non-conjuguée

-Groupage ABO-rhésus + Test de coombs direct

-NFS + Réticulocytes

-Ionogramme + Urée

-CRP + ECBU

Il s'agit là d'un bilan typique de 1^{ère} intention, mais bien sûr selon le contexte et le tableau clinique, d'autres explorations biologiques peuvent d'emblée être prescrites, notamment une TSH si le nouveau-né présente des signes d'hypothyroïdie, une PL et une hémoculture si syndrome infectieux, une mesure de la G6PD si forte prévalence dans la population d'origine, ou encore des sérologies à la recherche d'infection congénitale (si jaunisse sévère, contexte clinique en faveur, thrombocytopenie et/ou hyperbilirubinémie conjuguée). La suspicion de maladie hépatique doit faire rechercher une hypoalbuminémie et des aminotransférases élevées.

***Note d'attention :** La valeur de l'hémoglobine est élevée de façon physiologique chez le nouveau-né : 14 à 23 g/dl.*

Recommandations :

-Si une maman n'a pas bénéficié d'un groupage sanguin au cours de sa grossesse ou présente une RAI positive, il est fortement recommandé de procéder à un prélèvement sanguin sur le cordon ombilical pour réaliser un Test de Coombs et identifier le groupe sanguin ABO et Rh du bébé. [3] (Grade B)

-Chez tout nouveau-né présentant une jaunisse au cours des 24 premières heures de vie, il faut mesurer la BST en urgence (dans les 2 heures). Continuez à la mesurer toutes les 6 heures jusqu'à ce que le taux soit à la fois :

- en dessous du seuil de traitement.*
- stable et / ou en baisse. [5] (Grade C)*

2. Devant un ictère prolongé

Recommandation : *En cas d'ictère prolongé, il faut faire un dépistage des maladies métaboliques et de l'hypothyroïdie. [5] (Grade C)*

2.1. Prolongement d'un ictère précoce

Il faut tout d'abord évaluer la prise de poids de l'enfant et son apport nutritionnel. En plus du bilan initial sus-mentionné, on explorera aussi la fonction hépatique (ASAT, ALAT) et la fonction thyroïdienne (T4 et TSH).

2.2. Ictère récurrent ou nouvel épisode

On réalisera sur un échantillon urinaire un ECBU et une culture (ou PCR) à la recherche de CMV. Sur le prélèvement sanguin on réalisera : une NFS + réticulocytes + investigations ciblées (par exemple la mesure de l'activité de la G6PD en particulier si le bébé est de sexe masculin avec des ATCD familiaux de déficit en G6PD, ou encore la recherche d'une sphérocytose héréditaire si anémie régénérative avec Test de Coombs négatif et LDH augmentée).

3. Devant un ictère d'allure cholestatique

Il faut réaliser un bilan hépatique complet et une échographie abdominale à la recherche de signes d'AVB ou d'hépatite.

-Echographie abdominale : elle ne suffit pas à elle seule d'éliminer une atrésie des voies biliaires si forte présomption. (*voir chapitre approprié dans la rubrique « étiologies »*).

-PAL, GGT + ASAT, ALAT.

-TP, TCA + glycémie à jeun.

-ECBU.

Après avoir éliminé une AVB, il faut s'intéresser aux autres causes d'ictère cholestatique, on peut donc avoir recours à un dosage de la trypsine si suspicion de mucoviscidose ou alors à des sérologies si suspicion d'hépatite infectieuse. La PBH constituera ensuite notre dernier recours en absence d'orientation, le but étant principalement de chercher un trouble métabolique. [7]

En cas de cholestase, la manifestation la plus précoce est l'augmentation des concentrations sanguines d'acides biliaires. On note également : une élévation de la bilirubinémie conjuguée, du cholestérol, de la PAL, de la 5' nucléotidase, et de la GGT. D'autres parts, on notera aussi un allongement du temps de prothrombine (TP), initialement secondaire à un déficit de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K – dépendants, puis secondaire à un déficit en facteur V, traduisant l'IHC.

Recommandation : *Si la bilirubine conjuguée est > 25 µmol/L, il faut consulter un expert en gastro-entérologie car cela pourrait indiquer une hépathopathie sévère. [5] (Grade C)*



Complications

A. Complications des ictères à bilirubine non-conjuguée

1. Encéphalopathie hyperbilirubinémique

La BNC non-liée à l'Albumine a la capacité de traverser la BHE et de se fixer sur les ganglions de la base, les voies auditives et les noyaux oculomoteurs, provoquant alors une encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA) puis chronique (ictère nucléaire). Cette encéphalopathie est visible à l'œil nu à l'autopsie sous forme de tâches jaunâtres.

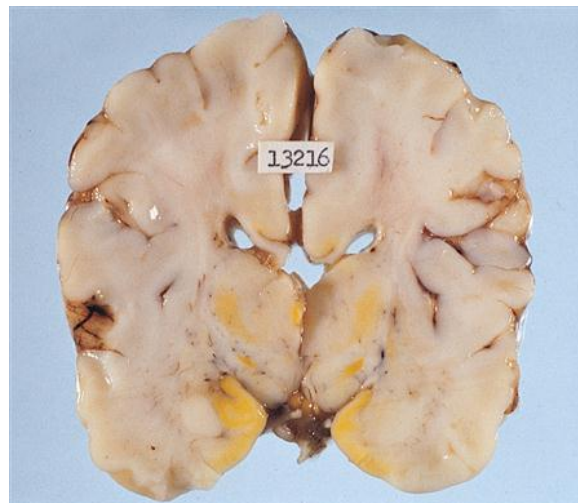


Figure 48 : Encéphalopathie bilirubinémique chez un nouveau-né à l'autopsie [101]

Le risque d'évoluer vers un ictère nucléaire est considérable si la bilirubinémie augmente à une vitesse de plus de $8,5\mu\text{mol/L/heure}$, ou si la bilirubinémie est à plus de $340\mu\text{mol/L}$ chez un nouveau-né à terme. [100]

❖ Encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA) :

L'encéphalopathie hyperbilirubinémique (EHA) désigne les symptômes précoces se manifestant dans les premiers jours à semaines de vie, après une hyperbilirubinémie néonatale grave. Elle provoque une altération neurologique temporaire, réversible grâce au traitement précoce. Elle se manifeste par : une léthargie, une hypotonie, une fièvre, des cris perçants et une diminution des réflexes archaïques. Dans les formes sévères, on aura plutôt : une hypertonie avec attitude en opisthotonos et / ou des convulsions.

Le score de BIND modifié (bilirubin-induced neurologic dysfunction) permet de diagnostiquer cliniquement l'EHA, donc l'impact de l'ictère sur le SNC. (Sensibilité 90,7%, spécificité 97,7%, VPP 88,9%, VPN 98,2%) [102]

Tableau 13 : score de BIND modifié

Niveau de conscience	Normal	0
	Somnolant mais réveillable, mange peu	1
	Léthargique, irrité	2
	Apnée, ne s'alimente pas, convulsions, coma	3
Tonus musculaire	Normal	0
	Hypotonie	1
	Hypertonie modérée alternant avec une hypotonie, début de l'hyperextension du cou et du tronc	2
	Retrocolis persistant et opisthotonos, croisement des bras ou des jambes mais sans spasmes des bras et des jambes et sans trismus	3
Cris et pleurs	Normal	0
	Tonalité très aiguë quand éveillé	1
	Cri perçant avec difficulté à être consolé	2
	Inconsolable ou pas de pleurs ou cri faible	3
Regard	Normal	0
	Regard en coucher de soleil	3

Interprétation du score de BIND modifié :

Score < 3 : Pas d'EHA.

Score ≥ 3 : Présence d'EHA.

Recommandation : Une Exsanguino-Transfusion (EST) immédiate est nécessaire chez tout nouveau-né ictérique manifestant des signes d'EHA même si la BST est en cinétique de baisse. [3] (GPP)

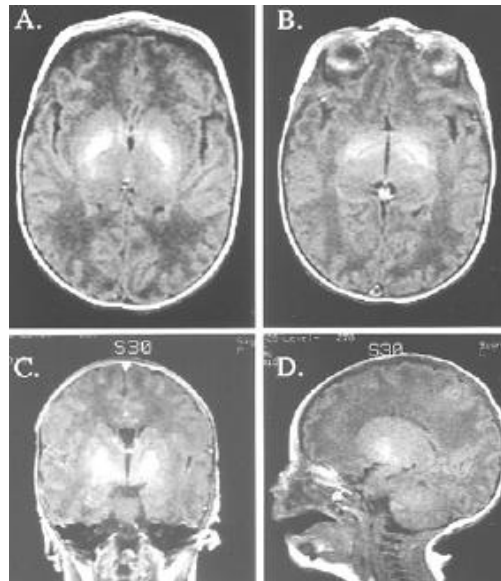


Figure 49 : IRM cérébrale d'un nouveau-né à terme à 6 jours de vie avec une BT à 360mg/L.

A et B étant des coupes axiales, C une coupe coronale, et D une coupe sagittale. Les images montrent un hypersignal du globus pallidus de manière bilatérale. L'enfant est aujourd'hui âgé de 7 ans, ne présente aucun retard mental, mais il est modérément infirme avec une dystonie et une athétose l'obligeant à utiliser un déambulateur.[103]

❖ **L'ictère nucléaire :**

L'ictère nucléaire est défini par la présence de séquelles permanentes dues à la toxicité de la bilirubine sur le cerveau chez le nourrisson. Cette toxicité est à l'origine d'une nécrose neuronale des noyaux gris centraux et des des noyaux du tronc cérébral. Le diagnostic est retenu selon les critères suivants :

-ATCD d'INN avec bilirubinémie > 425 $\mu\text{mol/L}$ ou ayant nécessité une exsanguino-transfusion **ET**

-Au moins deux des symptômes suivants :

- a) des troubles extrapyramidaux (athétose, soit des mouvements musculaires mal-coordonnés et involontaires)
- b) spasticité or hypotonie,
- c) une paralysie oculo-motrice (regard en coucher de soleil),
- d) une surdité de perception,
- e) un retard intellectuel,
- f) une dysplasie de l'émail de la première dentition

OU

-IRM révélant un hypersignal des signaux dans les noyaux gris centraux et dans le mésencéphale (pallidum + noyau subthalamique). [104]

Recommandation : *Il faut identifier les nouveau-nés ictériques comme étant à risque accru de développer un ictère nucléaire s'ils présentent l'un des éléments suivants :*

-une BST > à 340 $\mu\text{mol/L}$ chez nouveau-nés à terme,,

-une BST en augmentation rapide > à 8,5 $\mu\text{mol/L/heure}$,

-caractéristiques cliniques de l'EHA. (Grade A) [5]

❖ Syndrome de dysfonctionnement neurologique induit par la bilirubine :

C'est l'association de séquelles neurologiques consécutives à des degrés plus légers d'hyperbilirubinémie néonatale que ceux associés à l'ictère nucléaire. Cliniquement ce syndrome peut se manifester après la période néonatale sous forme de retard de développement, de troubles cognitifs (quotient intellectuel QI), de troubles de la fonction exécutive et de troubles psychiatrique (autisme, déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ADHD).

Note d'attention : *Une cohorte prospective à Helsinki a suivi pendant 30 ans 128 patients ayant comme ATCD un INN pour déterminer les conséquences neurocomportementales [12]. Ceux-ci ont été comparés à 82 témoins. Cette étude n'a inclus que des sujets nés à terme, avec un poids normal à la naissance et sans autres facteurs de risque à la naissance. 45% du groupe ayant eu un INN étaient affectés par des anomalies cognitives dans l'enfance et continuaient à éprouver des problèmes à l'âge adulte. [105]*

2. Syndrome de la bile épaisse (sludge)

C'est une bile échogène, souvent précurseur des calculs biliaires. Elle est saturée en bilirubinate de calcium, en microcristaux de cholestérol et en mucine. Cette bile obstrue les voies biliaires, et donne alors un ictère d'allure cholestatique. Elle s'observe dans toutes les circonstances favorisant une stase biliaire, notamment une nutrition parentérale.

B. Complications des ictères à bilirubine conjuguée

1. Troubles d'absorption des lipides

Elle est due à l'absence de bile dans l'intestin, qui sera à l'origine d'un trouble de la croissance, mais aussi d'une malabsorption des vitamines liposolubles : syndrome hémorragique (carence en vitamine K), rachitisme (carence en vitamine D), neuropathie (carence en vitamine E) et atteintes oculaires (carence en vitamine A). [13]

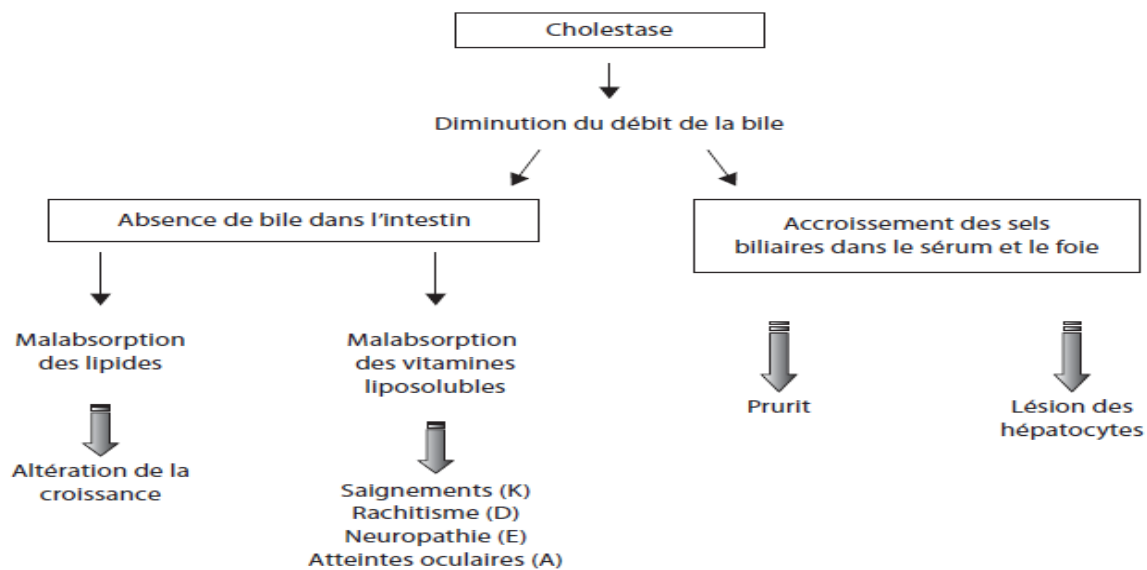


Figure 50 : Conséquences de la cholestase. [13]

L'évolution des maladies cholestatiques chroniques peut être marquée par l'apparition de signes d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) et d'hypertension portale (HTP), faisant poser l'indication d'une transplantation hépatique.

2. Cholangites

Suite à l'intervention de Kasai dans le cadre de l'AVB, le contact direct entre l'intestin et les voies biliaires intrahépatiques dystrophiques peut provoquer des cholangites ascendantes, surtout dans les premières semaines ou mois suivant l'intervention. Cette infection est révélée par des signes de sepsis, une réaggravation de l'ictère cholestatique et des douleurs à la palpation du foie. Le diagnostic peut être confirmé par des hémocultures. Le traitement

nécessite une antibiothérapie intraveineuse large (couvrant les BGN et les entérocoques voire même les anaérobies) et des mesures de réanimation. En cas de cholangites récidivantes et/ou tardives, il faut chercher un reflux dans une anse en Y trop courte, une occlusion de l'anse en Y et des cavités biliaires intrahépatiques infectées. Si aucune cause « chirurgicale » n'est identifiée, il faut mettre en place une antibioprofylaxie continue.

3. Cavités biliaires intrahépatique

Elles peuvent se développer plusieurs mois ou années après l'intervention de Kasai, même en cas de régression complète de l'ictère. Ces cavités peuvent s'infecter et/ou comprimer la veine porte et nécessiter un drainage externe.

4. Hypertension portale (HTP)

La HTP est très fréquente après l'intervention de Kasai. C'est la conséquence de la survenue d'une fibrose hépatique, et ses manifestations cliniques sont l'ascite, l'hépatosplénomégalie, et les varices. Les localisations les plus fréquentes de ces dernières sont : l'œsophage, l'estomac, l'anse en Y, et le rectum. Les varices peuvent être traitées soit par sclérothérapie, soit par ligature de ces dernières. S'il n'y a pas de régression complète de l'ictère après intervention de Kasai, la HTP sera traitée également par la transplantation du foie. L'existence de varices doit être dépistée par une endoscopie digestive haute.

5. Syndrome hépatopulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Les shunts intra-pulmonaires et la HTAP peuvent survenir chez des patients porteurs de cirrhose biliaire même en cas de régression complète de l'ictère. Elles seraient dues à l'absence de détoxification par le foie de substances vasoactives d'origine intestinale, arrivant directement dans la vascularisation pulmonaire du fait des dérivations portosystémiques. Les shunts artérioveineux pulmonaires sont responsables d'hypoxie, de cyanose, de dyspnée, d'hippocratisme digital. La transplantation hépatique permet la régression des shunts pulmonaires et de la HTAP à son stade précoce.

Recommandation : *Après une intervention de Kasai, Il faut dépister régulièrement l'existence d'un shunt intrapulmonaire par oxymétrie de pouls et d'une HTAP par une échodoppler cardiaque annuelle. [106] (Grade C)*

6. Ascite

Elle s'accompagne souvent d'une hypoalbuminémie et peut signer une progression de la cirrhose vers l'IHC. Il est important d'éliminer l'éventuelle présence d'une infection du liquide d'ascite (ponction exploratrice) et d'une thrombose de la veine porte (écho-doppler abdominale). Le traitement de l'ascite consiste à faire des perfusions d'albumine couplées à l'administration orale de spironolactone.

Recommandation : *En dehors d'une dyspnée menaçante liée au volume de l'abdomen, il faut éviter de faire des ponctions d'ascite évacuatrices, qui exposent à des modifications volémiques potentiellement graves et à un risque de nécrose ischémique du foie. [106] (Grade C)*

Néoplasies :

Des hépatocarcinomes, hépatoblastomes et des cholangiocarcinomes ont été observés dans le foie cirrhotique de patients atteints d'AVB, dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Recommandation : *Le dépistage d'une tumeur hépatique doit être systématique dans le suivi des enfants après intervention de Kasai. Il repose sur une échographie hépatique annuelle et sur un dosage semestriel de l'AFP sérique. [106] (Grade C)*



Moyens thérapeutiques

La prise en charge de l'ictère néonatal dépend de l'étiologie et de son ampleur. L'abstention est la règle devant l'ictère physiologique et l'ictère lié au lait maternel. Ce dernier ne nécessite d'ailleurs ni interruption de l'allaitement ni chauffage du lait. Il faut rassurer les parents tant que l'ictère est strictement isolé, d'apparition non-précoce, et que le bébé se nourrit bien et que sa croissance reste normale. [107] Mais encore faut-il garder le diagnostic d'ictère physiologique ou lié au lait maternel comme diagnostic d'élimination et non le porter à tort devant un tableau clinique qui nécessite réellement notre attention.

Pour les autres étiologies d'ictère, plusieurs alternatives de traitement sont disponibles. Si la photothérapie est le traitement de 1^{ère} intention des ictères à BNC, elle reste strictement inutile devant un ictère à BC, et ne ferait que retarder la PEC et donc assombrir le pronostic de la pathologie en question, notamment quand on est devant une atrésie des voies biliaires qui nécessite alors une réelle course contre la montre pour procéder à une dérivation bilio-digestive.

Ci-après une palette non-exhaustive des mesures thérapeutiques de l'ictère néonatal. Il ne faut pas oublier de traiter l'origine du problème et d'alléger si possible es FDR de l'INN, mais aussi éviter au maximum les médicaments qui se lient à l'albumine (Sulfamides, Ceftriaxone, les salicylés, Ibuprofène, Furosémide, Diazépam, Digoxine...). [96]

Recommandations :

-Il faut toujours se référer aux courbes de référence avant de prendre en charge un ictère. Ces dernières prennent en considération le terme de la grossesse de laquelle est issu le nouveau-né, l'âge du nouveau-né, son poids de naissance, et la présence de facteurs de risque. [100] (Grade C)

-Lors de la prise de décision par rapport à la nécessité d'avoir recours la photothérapie et/ou à l'EST, il ne faut pas soustraire la valeur de la bilirubine conjuguée. [5] (Grade C)

A. Traitement de l'hyperbilirubinémie à BNC

1. Photothérapie

1.1. Principe d'action

Elle permet sous l'effet de la lumière bleue (spectre 420 – 490 nm) la transformation cutanée de la BNC en métabolites solubles éliminés par les urines et les selles sans conjugaison hépatique. Elle agit donc par photo-isomérisation de la BNC de façon à ce qu'elle ne puisse plus traverser la BHE.

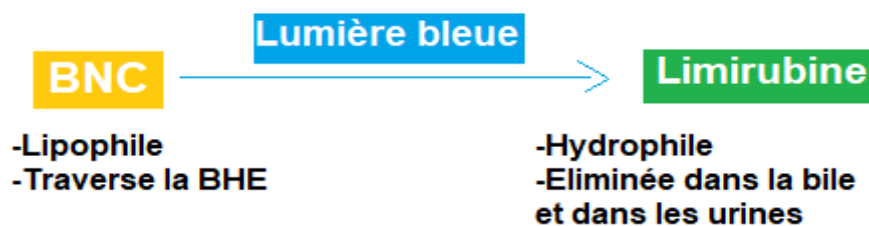


Figure 51 : Principe d'action de la photothérapie

***Note d'attention :** Même si Cremer a démontré que l'exposition des nouveau-nés ictériques au soleil réduisait la bilirubinémie, et même si les rayons solaires fournissent des UV, en pratique l'exposition à ces derniers ne constitue pas une alternative à la photothérapie pour le traitement de l'ictère néonatal, car elle est moins sécurisée et moins efficace. [100]*

1.2. Facteurs influençant l'efficacité

Plusieurs facteurs interviennent dans l'efficacité de la photothérapie, notamment : l'irradiance et la longueur d'ondes de la source lumineuse, la distance entre le nouveau-né et la source lumineuse, la surface cutanée exposée, et la durée d'exposition.

▪ **L'irradiance** : il y a 3 niveaux d'irradiance dans la photothérapie (voir tableau 15).

***Note d'attention :** L'irradiance est la quantité d'énergie (en microwatts) délivrée par surface de peau exposée (en cm²) à une certaine longueur d'ondes (en newton mètres). L'unité est donc exprimée en $\mu\text{Watts/cm}^2/\text{newton mètre}$.*

▪ **La longueur d'ondes** : la peau ictérique absorbe plus facilement la lumière bleue (longueur d'ondes à 450 nm). [108]

▪ **La durée de la photothérapie** : l'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinue avec des séances durant entre 4 et 8 heures.

Note d'attention : la photothérapie simple peut être utilisée en continu. A l'opposé, la photothérapie intensive doit être discontinue, sauf si elle est utilisée en alternative à l'exsanguino-transfusion lors d'une hémolyse sévère. [109]

▪ **La distance entre le bébé et la source lumineuse** : plus elle est réduite, plus la photothérapie est efficace. C'est pourquoi la photothérapie à basse irradiance ($< 1 \text{ mW/cm}^2$) est placée au contact du bébé.

▪ **La surface cutanée exposée** : elle est directement proportionnelle à l'efficacité de la photothérapie.

**Tableau 14 : Les différents types de photothérapie selon le niveau d'irradiance –
Caractéristiques, avantages et inconvénients [91]**

Nom et irradiance	Caractéristiques	Avantages	Inconvénients
<p align="center">Les dispositifs en berceau : < 1 mW/cm²</p>	<p>Avec fibres optiques ou tubes fluorescents à lumière bleue. Ils dispensent la lumière au contact du dos de l'enfant. Ils peuvent être utilisés en complément d'une photothérapie conventionnelle.</p>	<p>Ils ont peu d'effet sur l'hydratation et sur la température de l'enfant [110], et ne nécessitent pas de monitoring ou de protection oculaire.</p>	<p>Peu efficace car ils délivrent de faibles doses de lumière.</p>
<p align="center">La photothérapie classique (ou conventionnelle) : 1 à 2 mW/cm²</p>	<p>Elle utilise une source lumineuse constituée de tubes (6 à 8) de lumière bleue. Seule la face antérieure du bébé est placée sous photothérapie.</p>	<p>L'efficacité peut être améliorée en utilisant un miroir placé sous l'enfant et un hamac translucide.</p>	<p align="center">(voir effets indésirables)</p>
<p align="center">La photothérapie intensive : ≥ 3 mW/cm²</p>	<p>La surface cutanée exposée est plus importante et plus proche de la source lumineuse.</p>	<p>La plus efficace. Elle permet de baisser le taux de bilirubine totale d'environ 30 % en 2 à 5 heures [108]. Elle diminue ainsi le recours à l'EST.</p>	<p align="center">(voir effets indésirables)</p>

Recommandation : *Tous les centres de néonatalogie doivent être équipés du matériel nécessaire pour réaliser des PTI. [3] (GPP)*



Figure 52 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie à irradiance basse - Modèle Bilibed® - Medela



Figure 53 : Nouveau-né bénéficiant d'une photothérapie conventionnelle



Figure 54 : Tunnel de photothérapie intensive

1.3. Types de sources lumineuses

La photothérapie peut faire appel à plusieurs types de sources lumineuses : la lampe fluorescente, la lampe halogène, et la diode électroluminescente (LED). Cette dernière est plus récente. Elle est plus économe en énergie, a une durée de vie plus longue, et dissipe peu la chaleur. De plus, elle est aussi efficace que les autres sources lumineuses dans le traitement de l'INN. [111]

1.4. Indications et contre-indications

Son indication doit prendre en considération l'âge post-natal du bébé (en heures), son âge gestationnel, et la présence de facteurs de risques neurotoxiques, mais aussi la présence de contre-indications absolues liées au terrain du bébé : la présence d'une porphyrie érythropoïétique congénitale (qui est à l'origine d'une photosensibilité) et l'utilisation de médicaments ou d'agents photosensibilisants.

La photothérapie intensive (PTI) est indiquée devant les situations suivantes :

- augmentation rapide de la bilirubinémie (plus de $8,5\mu\text{mol/L/heure}$, soit 5 mg/L/heure) ;
- bilirubinémie dépassant le seuil requis pour la photothérapie de plus de $50\mu\text{mol/L}$ (soit 30 mg/L) ;
- hyperbilirubinémie rebelle à une photothérapie conventionnelle déjà initiée (c'est-à-dire continue d'augmenter ou ne décroît pas au bout de 6 heures après l'initiation de la photothérapie). [100]

1.5. Effets indésirables et mesures préventives

Cette thérapeutique quoiqu'indiquée en 1^{ère} intention dans l'ictère à BNC, n'est pas totalement bénigne. Il faut donc bien cerner ses effets indésirables pour pouvoir les prévenir.

Tout d'abord, elle est peut-être à l'origine d'une déshydratation et d'une hyperthermie du bébé. Il faut alors absolument rapprocher les prises alimentaires du bébé et les majorer de 10-20%, mais aussi procéder à un monitoring minutieux de sa température (au minimum chaque 2 – 3 heures [91]) et de son état d'hydratation clinique à travers une évaluation quotidienne du

poids et du nombre de couches mouillées [100], sans oublier de toujours respecter une distance de sécurité de 30-40cm entre le bébé et les lampes.

La photothérapie peut aussi occasionner une altération rétinienne et gonadique, il faut donc protéger les yeux du bébé par des lunettes de photothérapie non-occlusives pour les orifices nasaux, et les OGE par une couche.

D'un autre côté, la photothérapie peut aussi occasionner le « Bronze baby syndrom » qui est caractérisé par l'apparition d'une coloration gris-marron foncé de la peau, et sur le plan clinique d'une hyperbilirubinémie conjuguée. La pathogénèse de ce syndrome n'est pas connue à ce jour, mais elle peut être liée à l'accumulation des porphyrines et autres métabolites dans le plasma des enfants qui développent une cholestase. [112] Ce syndrome a peu de conséquences délétères. Donc s'il y a un besoin de mettre le nouveau-né sous photothérapie, le développement d'une hyperbilirubinémie conjuguée ne doit pas constituer une contre-indication. Puisque les produits de la photothérapie sont excrétés dans la bile, la présence de cholestase doit normalement réduire l'efficacité de la photothérapie. Néanmoins, les nouveau-nés qui développent une cholestase présentent tout de même une légère amélioration sous photothérapie. [3]

Enfin, quelques cas de purpura et d'éruptions bulleuses ont aussi été décrites chez des nouveau-nés présentant un ictère cholestastique sévère et mis sous photothérapie. [113] [114]



Figure 55 : Evolution d'un syndrome du bébé bronzé [115]

Recommandations :

-La mesure de la bilirubine transcutanée est tout à fait fiable si réalisée sur la face ventrale d'un bébé ayant bénéficié d'une photothérapie en berceau. Mais si le bébé bénéficie d'une photothérapie conventionnelle ou intensive, il faudra attendre après son arrêt 9 à 12 heures [116], voire 18 à 24 heures [117] pour avoir un chiffre fiable de bilirubine transcutanée. (Grade C)

-La nutrition et l'hydratation pendant la photothérapie :

Pendant la photothérapie conventionnelle : en se basant sur votre propre jugement clinique, encouragez des petites pauses (de 30 minutes maximum) pour allaitement et changement de couches. Il ne faut pas procéder systématiquement à une hydratation par voie IV ni à une supplémentation nutritionnelle par sonde gastrique. Si cette dernière s'avère nécessaire, le lait maternel exprimé est l'aliment de 1^{er} choix.

Pendant la photothérapie intensive : il ne faut pas interrompre la photothérapie pour l'allaitement, mais plutôt procéder à une hydratation par voie IV continue et/ou à une nutrition via sonde gastrique. Encore une fois le lait maternel exprimé est l'aliment de 1^{er} choix. (Grade C) [5]

1.6. Conduite thérapeutique de la photothérapie

Les protocoles de PEC par photothérapie diffèrent d'une équipe à une autre : photothérapie intensive (PTI) d'emblée, association de la PT en berceau à la PT conventionnelle, PT conventionnelle en sevrage de la PTI pour limiter le phénomène de rebond... [91] Nous proposerons quelques principes de base et recommandations pour la conduite d'une photothérapie efficace et sécurisée.

***Note d'attention :** Une photothérapie est jugée efficace quand la quantité de BNC diminue de 20 mg/L, (soit 34 μ mol/L) en 4 à 6 heures d'exposition. [118]*

Recommandations :

-L'hypoalbuminémie : En cas d'hypoalbuminémie, on peut abaisser le niveau de bilirubinémie requis pour la photothérapie, c'est-à-dire considérer l'hypoalbuminémie comme FDR. [3] (Grade B)

-Le suivi de le BST : En cas de traitement par photothérapie, il faudra répéter la mesure de la bilirubinémie au bout de 4-6 heures de l'initiation de cette dernière. Dès que la bilirubinémie deviendra stable ou commencera à décroître, il faudra répéter la mesure chaque 6-12 heures. Une fois que la bilirubinémie sera à plus de 50 μ mol/L en-dessous du seuil requis pour la photothérapie, on pourra arrêter la photothérapie. Après l'arrêt de la photothérapie, il faut vérifier l'absence de rebond de la bilirubinémie au bout de 12-24 heures. [100] (Grade C)

-Le changement de position : Le changement de position (dorsale, ventrale et latérale) ne raccourcit pas la durée de la photothérapie conventionnelle. [119] (Grade B)

-La photothérapie intensive (PTI) :

-Les ictères hémolytiques sévères nécessitent une PTI continue afin d'atteindre une efficacité maximale et rapide, et limiter donc le recours à l'EST. [91] (Grade B)

-Si indication il y a d'Exsanguino-transfusion (EST=, il faut mettre le patient sous PTI en attendant sa préparation pour l'EST.[96] (Grade C)

-Si la bilirubinémie décroît sous l'effet de la PTI jusqu'à plus de 50 μ mol/L en-dessous du seuil requis pour l'exsanguino-transfusion, il faut réduire l'intensité de la photothérapie. [100] (Grade C)

2. Exsanguino-transfusion (EST)

Elle agit par épuration du sang du nouveau-né au moyen d'un plasma O- (ou alors compatible avec le groupe sanguin du bébé), CMV négatif et irradié, transfusé par voie ombilicale. Il faut échanger le double du volume sanguin du bébé, soit 160mL / kg de poids. Cette thérapeutique permet donc d'épurer le sang du bébé de la bilirubine circulante et des anticorps maternels, et permet également de corriger l'anémie et d'apporter de l'albumine. [7]

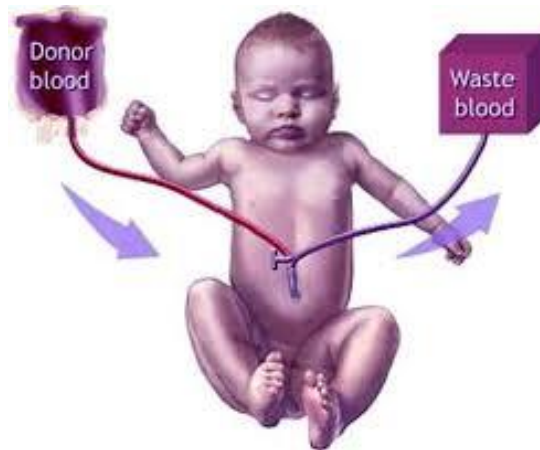


Figure 56 : Illustration schématique du principe de l'EST selon le CNRHP

2.1. Indications

Ses indications ont reculé grâce à l'efficacité de la photothérapie, mais ce traitement est encore utilisé dans certains INN sévères.

Elle est indiquée quand :

- La bilirubinémie atteint des valeurs indiquant la nécessité d'EST (se référer aux courbes de référence appropriées),
- Présence de signes d'ictère nucléaire,
- Ascension ou absence de décroissance de la bilirubine malgré une photothérapie intensive pendant 6 heures. [7]

2.2. Effets secondaires

Cette thérapeutique n'est pas dénuée d'effets indésirables. Elle peut occasionner :

- La formation d'un abcès, voire même le développement d'un sepsis à cause d'une faute d'asepsie,
- Une complication thrombo-embolique à cause de l'utilisation des cathéters artériels à demeure,
- Une surcharge hydrique,
- Un déséquilibre métabolique (hypoglycémie, hypocalcémie, hypokaliémie)
- Une entérocolite nécrosante.[120]

Recommandations :

-L'EST doit uniquement être réalisée par un personnel soignant formé en soins intensifs néonataux. [3] (GPP)

-Si l'EST est prévue, il faut considérer l'hypoalbuminémie en tant que facteur additionnel déterminant la nécessité d'une EST. [3] (GPP)

-Après l'EST, il faut continuer la PTI et mesurer la bilirubinémie au bout de 2 heures. En fonction de la valeur de cette dernière, on pourrait alors continuer la PEC conformément aux thérapeutiques appropriées mentionnées sur les nomogrammes. [100] (Grade C)

-Il n'y a pas d'intérêt à supplémenter l'enfant en Albumine ni en Calcium pendant l'EST, car il n'y a pas d'évidence sur l'effet bénéfique de ces pratiques. [5] (Grade C)

3. Traitements adjuvants

3.1. Immunoglobulines polyvalentes

Les immunoglobulines (Ig) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes provenant du plasma sanguin. Leur large spectre de réactivité immunitaire repose sur la présence d'une grande diversité d'anticorps. Elles peuvent être utilisées soit à visée immunosubstitutive (dans les déficits immunitaires) soit à visée immunomodulatrice (notamment dans les maladies auto-immunes et allo-immunes). Elle semblent justement être très prometteuse dans le cadre de l'IFME car elles permettent de réduire le séjour hospitalier du nouveau-né, la durée de la photothérapie et la nécessité du recours à l'exsanguino-transfusion [121]

Selon les recommandations américaines, ces immunoglobulines peuvent être administrées à la dose de 0,5 - 1g/kg de poids renouvelable dans les 12 heures si besoin. [3] Certains auteurs recommandent le recours aux immunoglobulines polyvalentes dès que le diagnostic d'anémie hémolytique est posé. [121] Mais au Maroc, l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes reste limitée vu leur coût onéreux [122] Le prix de l'immunoglobuline à 5g est de 1130 DHS, alors que l'immunoglobuline à 10g est à 4800 DHS.

Recommandations :

-Les immunoglobulines polyclonales doivent être administrées en association avec une PTI continue. [100] (GPP)

-En cas d'IFME, les immunoglobulines doivent être administrées à une dose de 0,5 – 1 g/kg pendant 2 heures (renouvelable si nécessaire après 12 heures) si la BST continue d'augmenter malgré une PTI, ou si la BST est à 20 – 30 mg/L du niveau requis pour l'EST. [3] (Grade B)

3.2. Supplémentation en Albumine

Le but de ce traitement est de capturer la BNC circulante et de limiter ainsi sa diffusion à travers la BHE. Elle est perfusée à la dose de 1 à 2 g/kg (perfusion sur 4 heures d'une solution

d'albumine à 20% diluée de moitié avec une solution de NaCl 0,9%). Elle est indiquée dans les situations suivantes :

- Albuminémie < 30g/L ou rapport bilirubine/albumine > 0,7 ;
- En attente d'une EST ;
- Enfants « vulnérables » : hypotrophiques, prématurés, déshydratés, « poly-médiqués », et/ou présentant une acidose. [123] [124]

3.3. Correction de l'anémie

L'intérêt est de compenser si besoin l'anémie hémolytique ou le saignement, et éviter ainsi des troubles de croissance et / ou neuro-comportementaux.

- Transfusion de culots globulaires.
- Acide folique (Vitamine B9) : 50 – 100 µg/kg/j (commencer à J7 de vie [7])
- Sulfate ferreux : 30 mg/kg/j, mais il faut s'assurer de la baisse de la ferritinémie car souvent les bébés à terme ont une réserve appropriée de ferritine pour 4 – 6 mois. [7]

Recommandations :

-Le Sulfate ferreux est mieux absorbé sur un estomac vide. Il faut donc administrer 2 heures à distance des tétées. [7] (GPP)

Il ne faut pas associer le Sulfate ferreux à certains médicaments notamment les IPP et les anti-acides, car ils réduisent son absorption. [7] (GPP)

- Erythropoïétine recombinante (EPOr) : 1000 UI /kg /semaine en 3 injections SC.

B. Traitement de l'hyperbilirubinémie cholestatique

1. Intervention de Kasai

C'est une intervention chirurgicale qui est indiquée chez le nouveau-né qui présente une atrésie des voies biliaires. C'est une dérivation bilio-digestive par hépato-porto-entérostomie qui consiste à réséquer toute l'étendue de la fibrose ductulaire et à remonter une anse digestive pour recueillir la bile. Elle a plus de chance de réussite quand elle est réalisée avant 6 semaines de vie.

Technique chirurgicale : Après une incision transversale de 4 cm dans le quadrant supérieur droit à un doigt au-dessus de l'ombilic, le foie est inspecté à la recherche de signes manifestes de fibrose et de nodularité. Ensuite il faut identifier la vésicule biliaire. Elle peut être réduite à l'état d'un cordon fibreux, comme elle peut être tout à fait perméable. Dans ce dernier cas de figure, il faut noter la couleur de son contenu (bile ou alors sécrétions épithéliales incolores) et réaliser un cholangiogramme. Les images du cholangiogramme doit être enregistrées et inspectées pour confirmer le diagnostic et identifier le type d'AVB. Une fois le diagnostic d'AVB confirmé, l'incision est étendue à environ 15 cm pour extérioriser le foie après section du ligament falciforme et du ligament triangulaire gauche. Ensuite on procède à une excision de l'arbre biliaire extrahépatique et du cône fibreux situé au-dessus de la bifurcation portale. Puis on relie le bord anti-mésentérique d'une anse jéjunale en Y de 45 cm au hile du foie.

Les éléments du syndrome de polysplénie doivent également être recherchés, ainsi que d'autres anomalies intra-abdominales (par exemple le diverticule de Meckel). La pression portale doit être mesurée par la veine ombilicale. Une biopsie hépatique doit également être réalisée. [106]

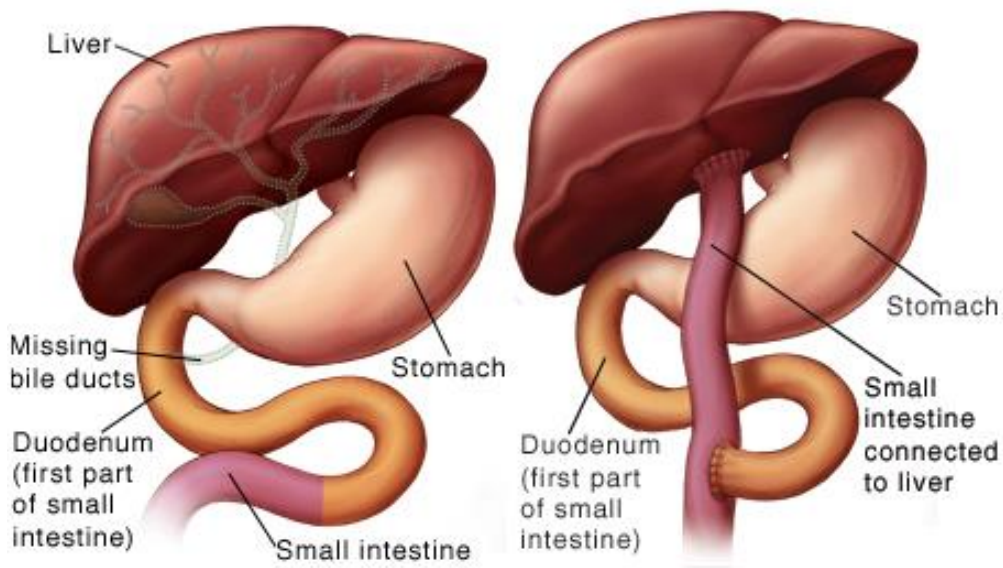


Figure 57 : Principe de l'intervention de Kasai [125]

2. Supplémentation en vitamines et en lipides

En parallèle d'un éventuel traitement spécifique, le traitement des conséquences d'une cholestase est primordial afin d'éviter l'évolution vers des complications évitables.

Recommandations :

-Si la cholestase est sévère, ou en cas de mauvaise réponse à la supplémentation par voie orale des vitamines liposolubles, des injections parentérales deviennent obligatoires. (GPP)

-En cas de cholestase, il faut injecter de la vitamine K (2mg/kg en IM ou en IVL en dose d'attaque, puis 10mg en IM ou en IVL tous les 15 jours). [4] (Grade C)

-En cas de cholestase, il faut aussi mettre en place un régime hypercalorique atteignant 125% des recommandations en fonction de l'âge, et éventuellement compléter par une alimentation entérale afin de maintenir la croissance. [13] (Grade C)

3. L'acide ursodésoxycholique

L'administration d'acide ursodésoxycholique (acide biliaire hydrophile) est bénéfique dans la cholestase néonatale transitoire et dans la cholestase intra-hépatique familiale progressive (CIFP). Les mécanismes précis de son action ne sont pas encore totalement élucidés. Il y a probablement un enrichissement du pool d'acides biliaires par des acides biliaires plus hydrophiles et donc une stimulation du débit de la bile.

Son seul effet indésirable est une diarrhée qui répond à une réduction de la dose. Son administration est recommandée à la posologie de 20 mg/kg/jour.[13]

C. Traitement d'un ictère dans le cadre d'un syndrome infectieux

L'antibiothérapie bactéricide parentérale probabiliste varie en fonction de l'épidémiologie locale. Elle associe souvent une bêta-lactamine, une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) et un aminoside. Elle sera secondairement adaptée selon les résultats des prélèvements bactériologiques au maximum au bout de 48 heures.

On prendra l'exemple des bactéries les plus fréquemment retrouvées en période néonatale au Maroc.

▪ Devant une infection au Streptocoque du Groupe B (SGB) ou une listériose, on prescrit :

-une bêta-lactamine : Ampicilline ou Amoxicilline 100mg/kg/24h en 2 à 3 IVL, et

-un aminoside : Netromycine ou Gentamicine 4 à 6 mg/kg/24h en 1 IVL

▪ Devant une infection aux bacilles gram négatif (BGN), on prescrit :

-une céphalosporine de 3^{ème} génération (C3G) : Cefotaxime 100mg/kg/24h ou Ceftriaxone 50mg/kg/24h en 2 à 3 IVL, et

-un aminoside : Netromycine ou Gentamicine 4 à 6 mg/kg/24h en 1 IVL

En cas de septicémie, la durée du traitement sera de 8 jours. En cas de méningite, la dose de bêtalactamines et de C3G doit être doublée, et la durée de traitement sera de 15 jours en cas d'infection au SGA, et de 21 jours en cas de d'infection aux BGN ou au Listéria.

Note d'attention : *ce traitement est uniquement à titre indicatif, il faut toujours se référer à l'antibiogramme pour étudier le profil de résistance du germe en cause.*



Prévention primaire et suivi

Comme toute autre pathologie, la prise en charge de l'ictère néonatal est basée sur un trépied réunissant 3 principes : tout d'abord la prévention, ensuite un traitement approprié et enfin le suivi. Comme nous avons déjà traité l'aspect thérapeutique de l'ictère, nous aborderons maintenant l'aspect « prévention » et « surveillance » de l'INN.

A. Prévention primaire :

1-Education de la population générale sur :

- L'intérêt de la médicalisation de la grossesse et de l'accouchement.
- Le caractère passager de la majorité des INN, mais aussi nocif voire fatal dans certains cas.
- L'intérêt du diagnostic précoce de l'INN pathologique et de sa prise en charge appropriée dans les centres de néonatalogie.
- La nécessité d'éviter les substances hémolytiques telles que les boules de naphthalène (couramment connues sous le nom de « boules anti-mites »), et les produits contenant du menthol et/ou de l'eucalyptus.
- La nécessité d'éviter l'automédication et les thérapies traditionnelles en particulier chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitante.

2-Prévention des IFME : immunoprophylaxie rhésus chez toute femme enceinte rhésus négatif lors des événements à risque, RAI régulière au cours de la grossesse, et transfusion de sang phénotypé chez les femmes en âge de procréer quand elles ont besoin d'être transfusées.

3-Usage judicieux de l'Ocytocine lors du travail.

4-Education des nouvelles mamans sur la conduite appropriée de l'allaitement au sein : l'insuffisance de l'apport calorique et/ou la déshydratation associée à un allaitement inapproprié peuvent contribuer au développement de l'ictère[126].

Recommandations :

-Toutes les structures hospitalières doivent fournir des informations verbales et écrites aux parents au moment de la sortie de l'hôpital pour les aider à prendre soin de leurs bébés. Ces informations doivent inclure la nécessité de surveiller l'apparition de la jaunisse. [3] (GPP)

-Les cliniciens doivent recommander aux mamans d'allaiter leurs enfants au moins 8 à 12 fois / 24 heures pendant les premiers jours. [127] (Grade C)

-L'AAP ne recommande pas la supplémentation en routine des nouveau-nés allaités au sein et non-déshydratés par de l'eau.[3] (Grade C)

B. Suivi

Les cliniciens doivent prendre en considération les risques suivants au cours de leur suivi des enfants ayant comme ATCD un ictère néonatal. Ils doivent donc prendre les mesures nécessaires pour dépister leur survenue (voir tableau ci-dessous) :

Tableau 15 : Liste non-exhaustive des mesures de dépistage vis-à-vis des risque à prendre en considération lors du suivi de l'enfant ayant comme ATCD un INN

Type d'INN	Risques	Mesure de dépistage
INN à BNC	Rebond de bilirubine en post-photothérapie	Bilirubinémie de contrôle 12 - 24 heures après l'arrêt de la photothérapie
	Anémie grave si IFME	NFS à 2 - 4 semaines de vie
	Séquelles neuro-développementales	-Examen neurologique rigoureux -Etude des potentiels évoqués auditifs (PEA)
INN cholestatique	Insuffisance hépatocellulaire (IHC)	-Albuminémie -Temps de Prothrombine (TP) -Glycémie à jeun -ASAT, ALAT
	Néoplasie hépatique	-Alpha-foeto-protéine (AFP) : une fois / 6 mois -Echographie abdominale : une fois / an

Recommandations :

-Il faut prévoir une bilirubinémie de contrôle 12 - 24 heures après l'arrêt de la photothérapie chez certains nouveau-nés à risque de faire un rebond de bilirubine : les prématurés, les nouveau-nés présentant une IFME, et ceux qui ont reçu une photothérapie avant les 72 premières heures de vie. [128] (Grade A)

-Il faut chercher l'éventuelle présence de séquelles neuro-développementales chez tous les enfants ayant survécu à une hyperbilirubinémie sévère. Ce dépistage doit inclure un examen clinique neurologique rigoureux et une évaluation objective des troubles auditifs. [129] (Grade A)

-Les nouveau-nés souffrant d'une IFME risquent une anémie grave au bout de quelques semaines. Il faut donc reprendre la mesure de l'hémoglobine à 2 semaines de vie si elle était faible pendant l'hospitalisation, et à 4 semaines de vie si elle était normale. [4] (Grade C)



Algorithme de PEC

Chaque centre de néonatalogie doit disposer d'un algorithme de prise en charge de l'ictère néonatal prenant en considération le contexte épidémiologique du pays ou de la région, ses contraintes logistiques, les leçons tirées de la pratique quotidienne mais aussi les recommandations d'autres groupes de travail si elles sont applicables. Le fait de disposer d'un algorithme de prise en charge permet de renforcer les compétences de l'équipe et d'uniformiser ses efforts, d'éviter la perte de temps avant de procéder à une prise en charge appropriée des nouveau-nés, et enfin d'encourager les initiatives de recherche afin de développer des algorithmes plus sophistiqués et adaptés à l'évolution de la pratique de la médecine au quotidien.

Nous avons résumé la conduite à tenir relative à l'INN à travers l'algorithme suivant, mais nous encourageons tout de même l'esprit critique des cliniciens devant leurs patients, car tout patient nécessite une PEC particulière à son contexte, son médecin traitant seul saura faire preuve d'une approche globale et d'une prise de conscience réfléchie et concertée.

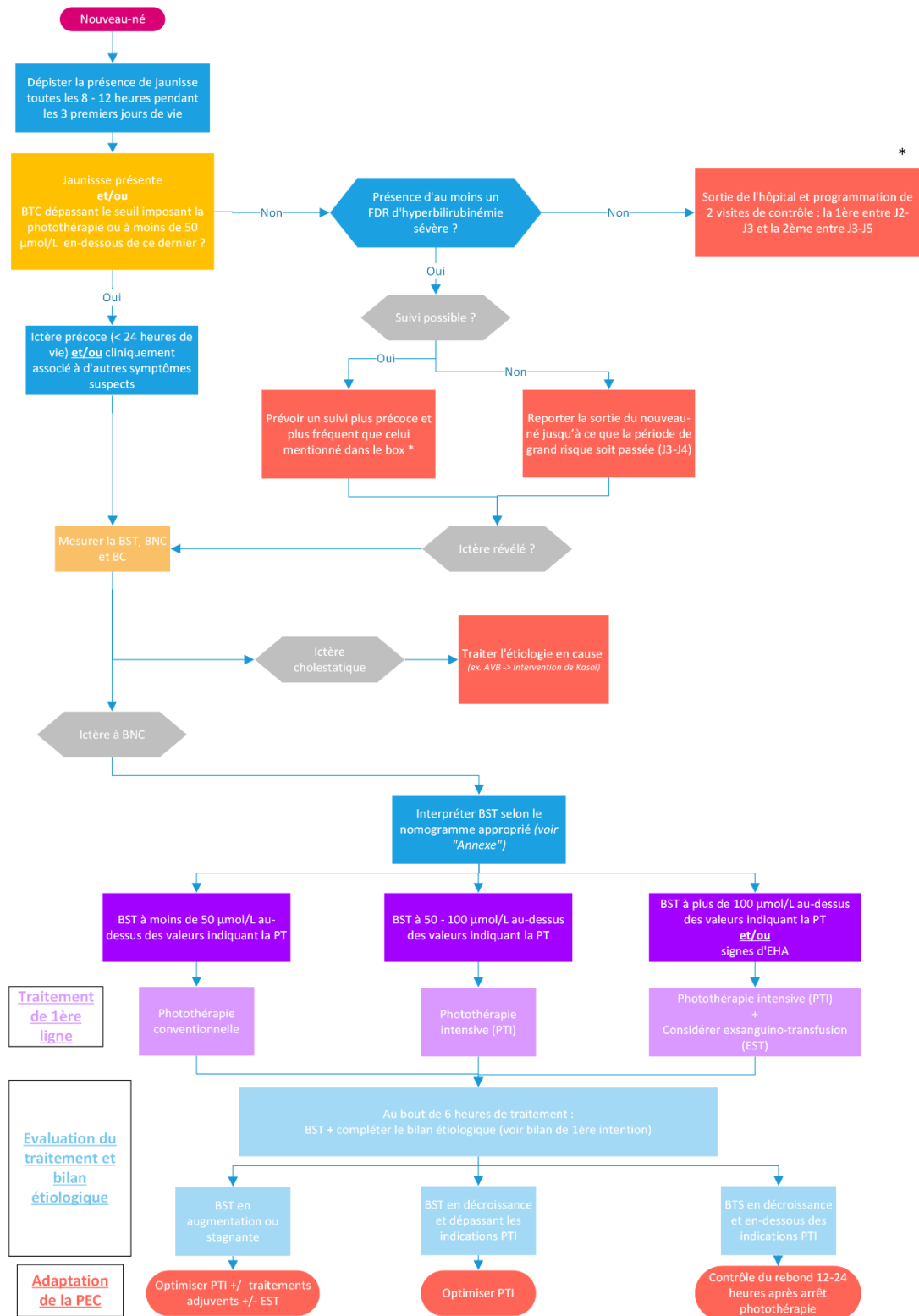


Figure 58: Algorithme de conduite diagnostique et thérapeutique de l'ictère néonatal



Conclusion

L'hyperbilirubinémie néonatale, quoique souvent bénigne, peut être dans certains cas responsable de séquelles dévastatrices à vie chez les survivants. Il faut donc renforcer les acquis des professionnels de santé concernant ce fléau sanitaire grâce à la facilitation de l'accès à l'information et la publication de guides pratiques facilitant l'assimilation des messages clés à travers des algorithmes simples, des recommandations de bonnes pratiques, et des cas cliniques simulant des cas de notre pratique quotidienne. D'autres parts, toute équipe de néonatalogie doit avoir ses algorithmes de dépistage et de prise en charge prenant en considération les risques potentiels de l'ictère, les recommandations d'autres équipes de néonatalogie mais aussi son propre contexte et les pathologies les plus fréquemment retrouvées dans la population. C'est justement dans cette perspective que nous est venue l'idée de produire ce guide de bonne pratique, qui nous espérons sera utile à tout professionnel de santé.

Enfin, les interventions à caractère communautaire ont aussi une importance capitale : Il faut persuader et convaincre les décideurs pour investir davantage dans la promotion de la santé infantile, notamment en mettant au point et en appliquant un plan de sensibilisation de la population générale pour contrer les idées fausses et faire naître un engagement local, mais aussi en garantissant à cette même population un accès rapide aux structures sanitaires si besoin. Nous pourrions aussi de notre côté, professionnels de santé, doter les parents de brochures éducatives vulgarisées pour répondre au mieux au besoin de leurs nouveau-nés et détecter une situation nécessitant la consultation d'une structure sanitaire.

Toutes ces approches ne pourront que contribuer davantage à l'amélioration de la santé et du bien-être des enfants, comme le recommande l'agenda des Objectifs de Développement Durable (ODD) des Nations-Unies.



Résumés

Résumé :

Titre : Etude de la prise en charge de l'ictère néonatal : Recommandations et illustrations pratiques

Auteur : Zainab KREO

Mots-clés : ictère néonatal ; hyperbilirubinémie néonatale ; ictère nucléaire ; photothérapie

L'ictère est une pathologie fréquente en néonatalogie. Dans la majorité des cas, il est bénin, mais en raison des complications potentielles, la population générale ainsi que les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux enjeux de ce fléau sanitaire. L'objectif de ce guide de prise en charge est de renforcer les compétences des cliniciens en termes de prise en charge de l'ictère néonatal à travers un rappel des notions de base alimentées en parallèle de recommandations, d'illustrations et de cas cliniques explorant le caractère multifactoriel de l'ictère. Pour chaque nouveau-né, nous recommandons aux cliniciens : 1) d'effectuer une évaluation systématique du risque d'hyperbilirubinémie sévère ; 2) de dépister l'ictère cliniquement ou au mieux au moyen du bilirubinomètre transcutané chaque 12 heures pendant les 3 premiers jours de vie ; 3) d'hospitaliser tout ictère d'allure pathologique pour exploration et traitement, puis d'assurer un suivi approprié à la recherche de complications ; 4) de vulgariser les notions de l'ictère aux parents afin de contribuer à la sensibilisation de la population générale vis-à-vis de ce fléau de santé publique.

Abstract :

Title: Study of the management of neonatal jaundice: Recommendations and practical illustrations

Author: Zainab KREO

Keywords: neonatal jaundice; neonatal hyperbilirubinemia; kernicterus; phototherapy

Jaundice is a common pathology in neonatal care. In the majority of cases, it is benign, but because of the potential complications, the general population as well as health professionals must be aware of the challenges of this health scourge. The goal of this guide is to strengthen the skills of clinicians in terms of the management of neonatal jaundice through a reminder of the basics accompanied in parallel with recommendations, illustrations and clinical cases exploring the multifactorial nature of jaundice. For each newborn, we recommend that clinicians: 1) to perform a systematic risk assessment for severe hyperbilirubinemia; 2) to screen for jaundice clinically, or if available with transcutaneous bilirubinometer, every 12 hours for the first 3 days of life; 3) to hospitalize any pathologic jaundice for exploration and treatment, then ensure appropriate follow-up ; 4) to explain the concepts of jaundice to parents in order to help raise the general population's awareness regarding this public health scourge.

ملخص

العنوان: دراسة العناية باليرقان الوليدي: توصيات وتوضيحات عملية

المؤلف: زينب اقربو

الكلمات المفتاحية: اليرقان الوليدي؛ فرط بيليروبين في الدم عند الأطفال حديثي الولادة؛ اليرقان النووي؛ العلاج بالضوء

اليرقان هو مرض شائع في طب الأطفال حديثي الولادة. في معظم الحالات يكون اليرقان حميدا، ولكن بسبب المضاعفات المحتملة، يجب أن يكون عامة الناس وكذلك مهنيي الصحة على دراية بتحديات هذه الآفة الصحية. الهدف من هذا الدليل هو تعزيز مهارات الأطباء فيما يتعلق بالعناية باليرقان الوليدي من خلال التذكير بالمفاهيم الأساسية المتعلقة بهذه الآفة، مدعمة بتوصيات ورسوم توضيحية و حالات سريرية تستكشف الطبيعة متعددة العوامل لليرقان. لكل طفل حديث الولادة، نوصي الأطباء بما يلي: (1) إجراء تقييم منهجي لعوامل خطر الإصابة باليرقان الشديد ؛ (2) للكشف عن اليرقان سريريا ، أو إذا كان متاحاً باستخدام مقياس البيليروبين عبر الجلد ، كل 12 ساعة طوال الأيام الثلاثة الأولى من الحياة ؛ (3) إدخال أي يرقان مرضي إلى المستشفى للاستكشاف والعلاج ، ثم ضمان المتابعة المناسبة ؛ (4) شرح مفاهيم اليرقان للوالدين من أجل المساعدة في توعية عامة الناس بشأن هذه الآفة الصحية *



Nomogrammes :

Ces courbes prennent en considération en plus de l'âge gestationnel et du poids de naissance d'autres paramètres tels que :

- La présence de facteurs de risque d'INN. Si ces derniers sont présents, nous tolérerons alors des niveaux bien plus bas de bilirubinémie, comme mentionné sur les différents courbes (traits inférieurs rouge et bleu).

- L'âge en heures du nouveau-né.

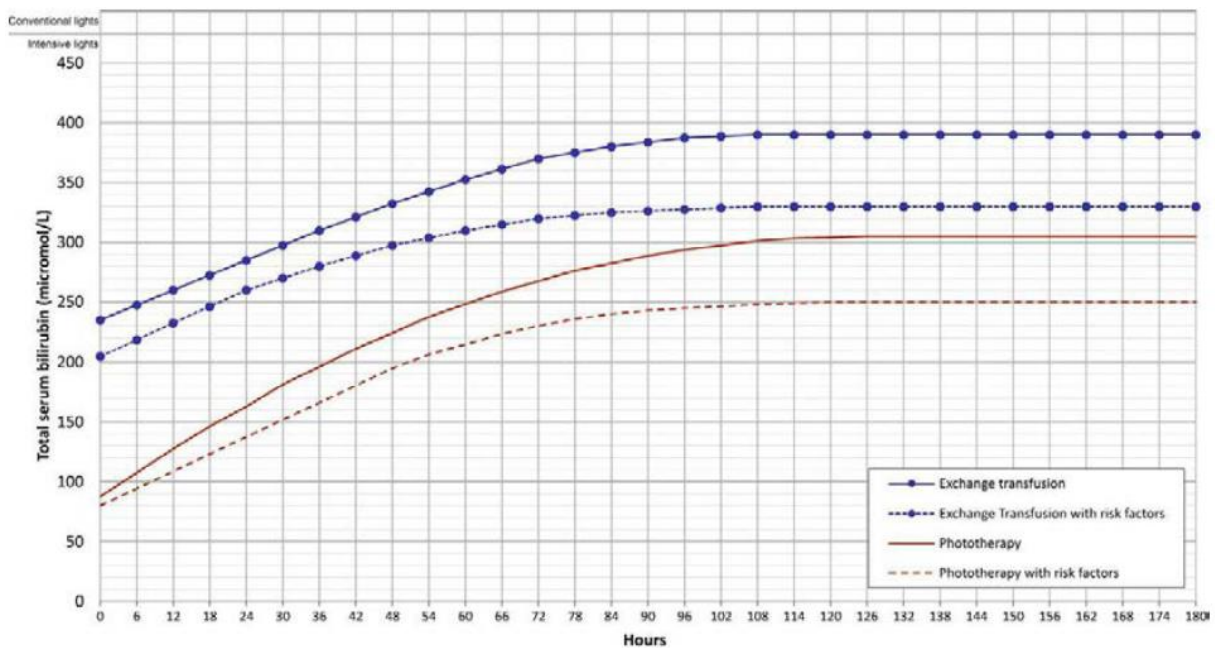


Figure 59 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel > 38 SA

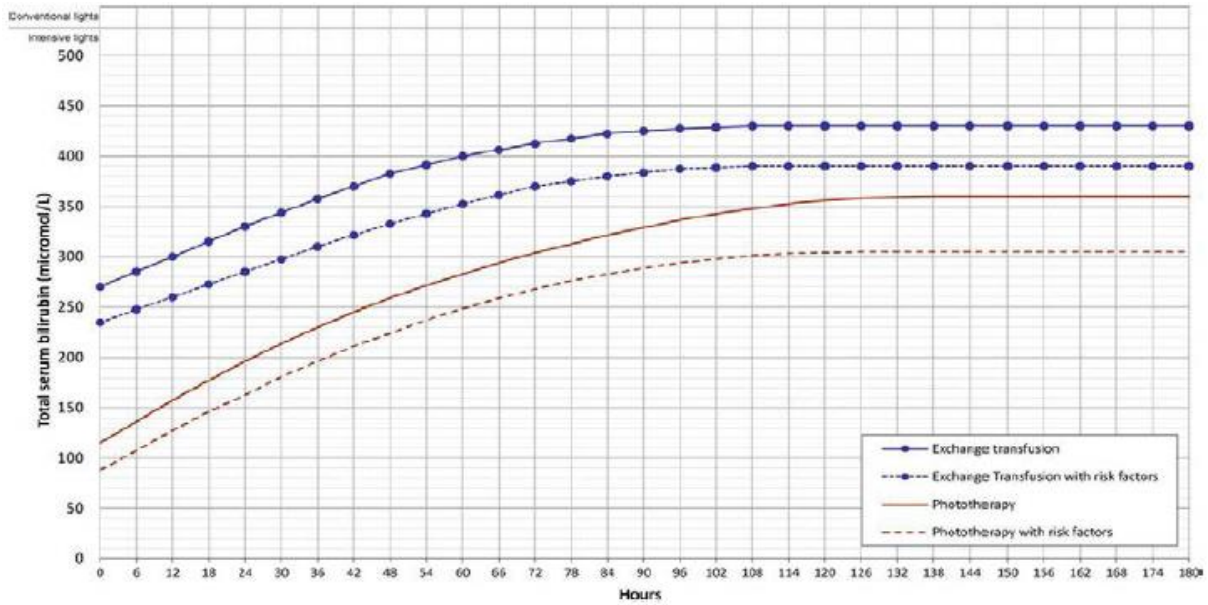


Figure 60 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel entre 35 - 36SA+6

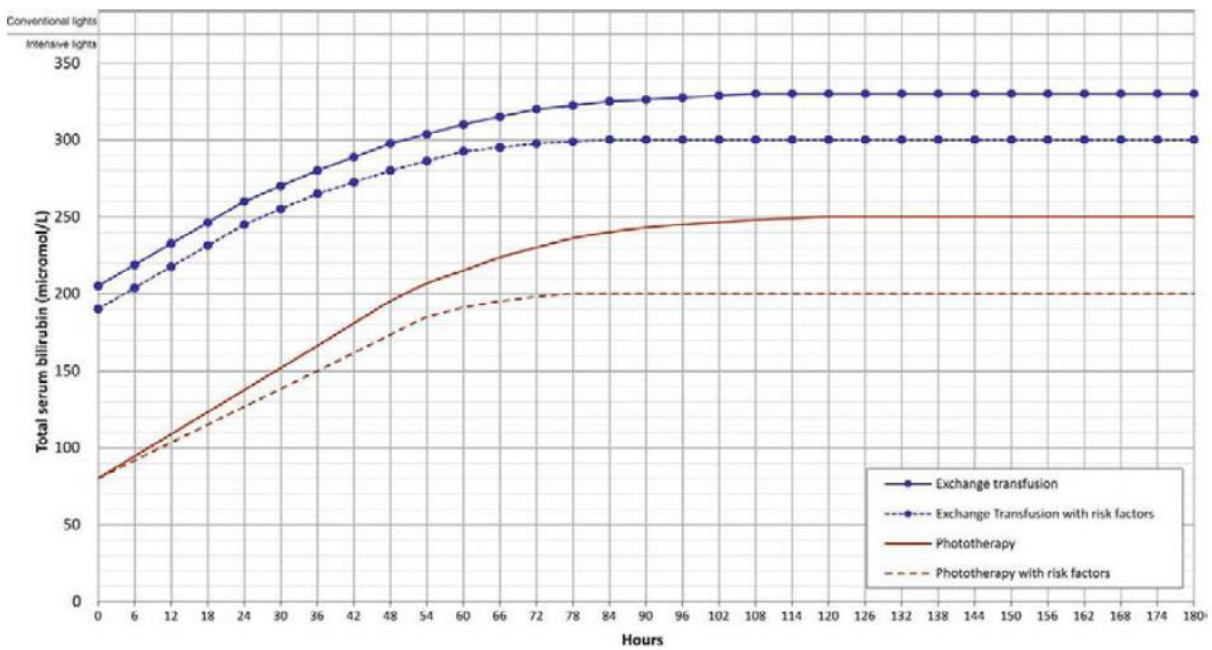


Figure 61 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance > 1999g

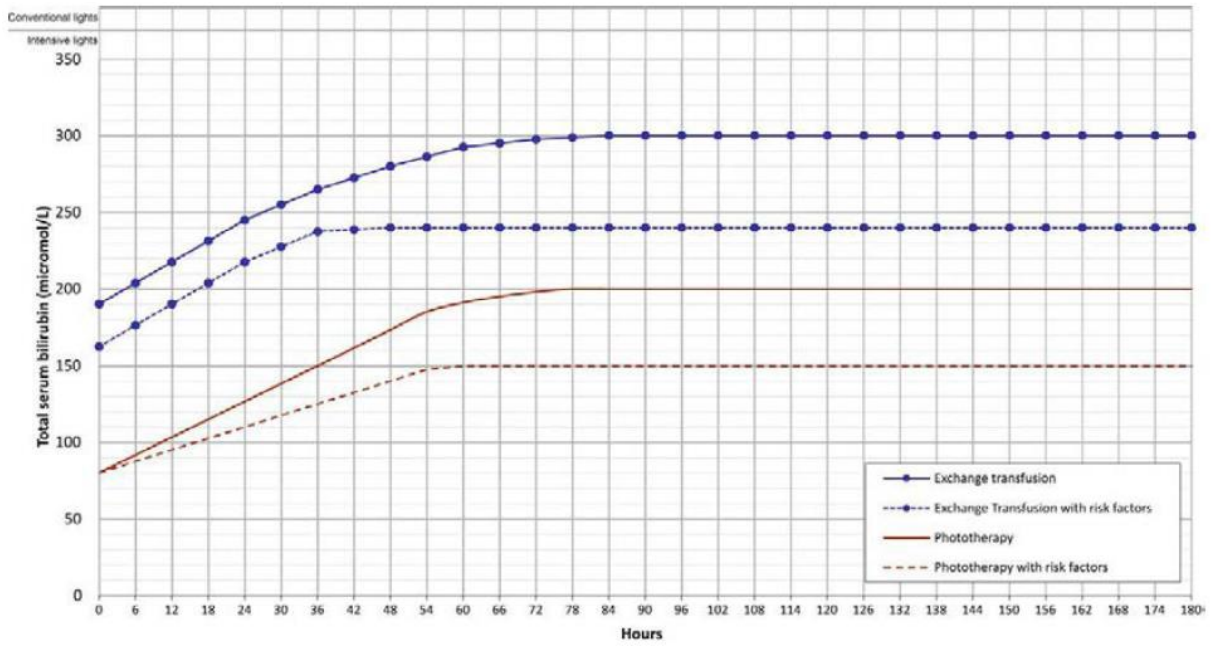


Figure 62 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance compris entre 1500 - 1999g

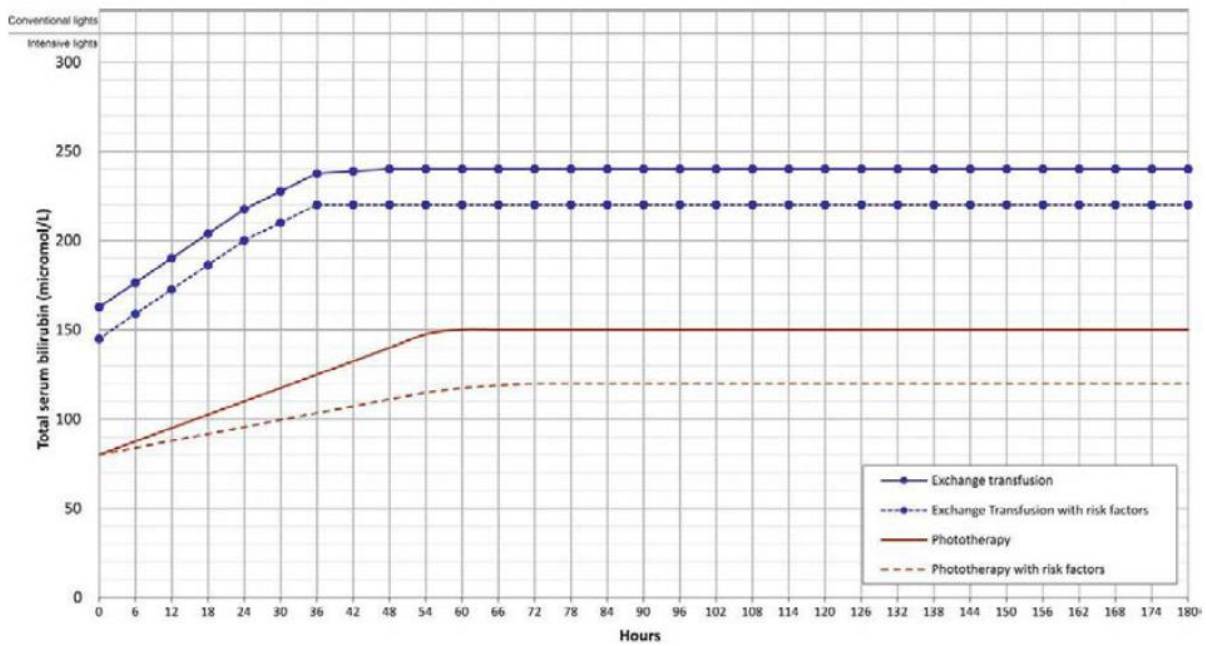


Figure 63 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance compris entre 1000 - 1499g

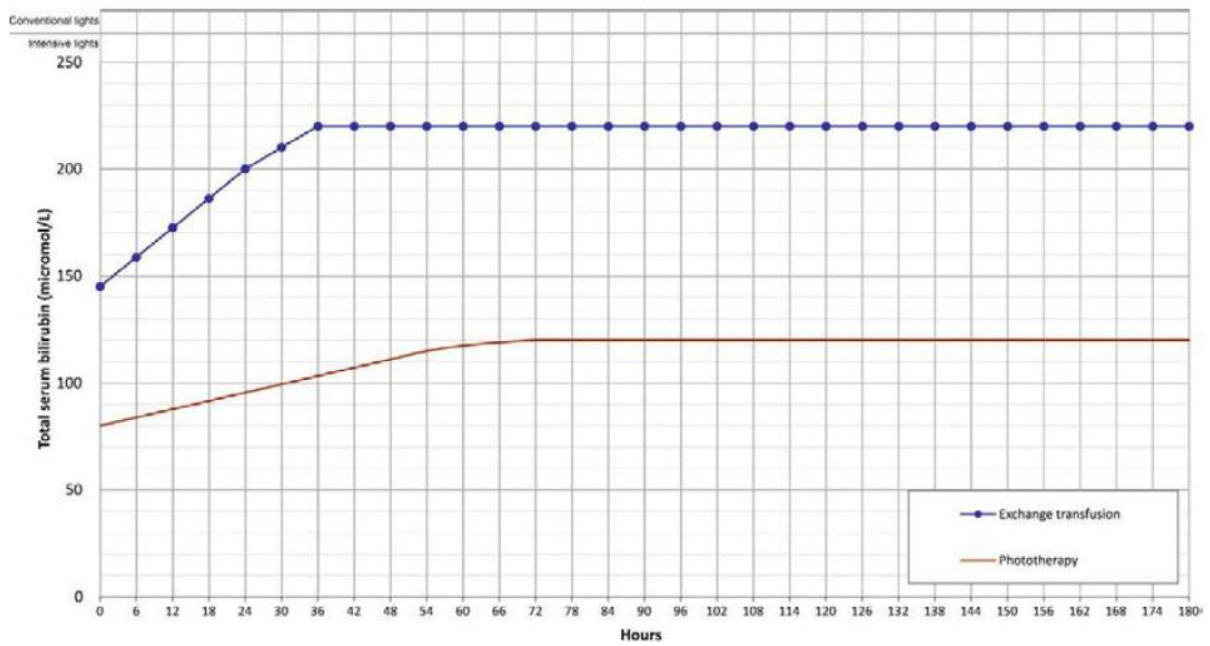


Figure 64 : Gestion de l'ictère chez un nouveau-né d'un âge gestationnel < 35 SA, et d'un poids de naissance < 1000g [7]



- [1] B. O. Olusanya, T. A. Ogunlesi, et T. M. Slusher, « Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? », *Arch. Dis. Child.*, vol. 99, n° 12, p. 1117-1121, déc. 2014, doi: 10.1136/archdischild-2013-305506.
- [2] B. O. Olusanya, S. Teeple, et N. J. Kassebaum, « The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD 2016 Study », *Pediatrics*, vol. 141, n° 2, févr. 2018, doi: 10.1542/peds.2017-1471.
- [3] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia, « Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation », *Pediatrics*, vol. 114, n° 1, p. 297-316, juill. 2004, doi: 10.1542/peds.114.1.297.
- [4] « 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) – Résumé », *Paediatr. Child Health*, vol. 12, n° 5, p. 411-418, mai 2007.
- [5] « Neonatal Jaundice - Clinical Guideline 2010 - RCOG ». Consulté le: mars 17, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>.
- [6] A. Cortey *et al.*, « Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique », *Arch. Pédiatrie*, vol. 24, n° 2, p. 192-203, févr. 2017, doi: 10.1016/j.arcped.2016.11.011.
- [7] Dr Peter Schmidt, « Queensland Clinical Guidelines: Neonatal jaundice », *Neonatal Jaun.*, n° MN19.7-V8-R22, p. 40, juin 2019.
- [8] « L'intérêt du génotypage dans la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle [RH : -1] ». .
- [9] B. Weill, « Test de Coombs - Comment faire le diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né ? », *Laboratoire d'immunologie - Faculté de Médecine Cochin-Port Royal*. http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre14.htm (consulté le févr. 27, 2021).

- [10] C. A. J. Jr *et al.*, *Immunobiology*, 5th éd. Garland Science, 2001.
- [11] « Ictère - Résidanat 2020 - Dr. LOGHMARI.pdf » .
- [12] D. K. Stevenson, P. A. Dennery, et S. R. Hintz, « Understanding newborn jaundice », *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.*, vol. 21 Suppl 1, p. S21-24; discussion S35-39, déc. 2001, doi: 10.1038/sj.jp.7210628.
- [13] M. Girard et F. Lacaille, « Diagnostic de la cholestase néonatale », *Ann. Nestlé Ed Fr.*, vol. 66, n° 3, p. 109-120, 2008, doi: 10.1159/000207603.
- [14] T. Hansen, « Neonatal jaundice and scientific fraud in 1804 », *Acta Paediatr.*, vol. 91, n° 10, p. 1135-1138, janv. 2007, doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb00112.x.
- [15] T. W. Hansen, « Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus », *Pediatrics*, vol. 106, n° 2, p. E15, août 2000, doi: 10.1542/peds.106.2.e15.
- [16] W. Cashore, « A Brief History of Neonatal Jaundice », p. 3.
- [17] L. Stern, « Bilirubin Metabolism in the Newborn: Its Mechanisms and Relationship to Kernicterus », in *Neonatal Jaundice: New Trends in Phototherapy*, F. F. Rubaltelli et G. Jori, Éd. Boston, MA: Springer US, 1984, p. 1-12.
- [18] T. W. R. Hansen *et al.*, « Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions », *J. Perinatol.*, vol. 40, n° 2, p. 180-193, févr. 2020, doi: 10.1038/s41372-019-0439-1.
- [19] R. H. Dobbs et R. J. Cremer, « Phototherapy. », *Arch. Dis. Child.*, vol. 50, n° 11, p. 833-836, nov. 1975, doi: 10.1136/adc.50.11.833.
- [20] J. A. Tioseco, H. Aly, J. Milner, K. Patel, et A. A. E. El-Mohandes, « Does gender affect neonatal hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants? », *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.*, vol. 6, n° 2, p. 171-174, mars 2005, doi: 10.1097/01.PCC.0000154961.37833.79.

- [21] D. V. V. N. S. R. Sankar, D. N. L. Reddy, D. B. Vijayalakshmi, et D. N. L. Sravanthi, « Study of hyper bilirubinemia in Low Birth Weight (LBW) and Normal Birth Weight (NBW) babies », *Pediatr. Rev. Int. J. Pediatr. Res.*, vol. 5, n° 4, Art. n° 4, avr. 2018, doi: 10.17511/ijpr.2018.i04.11.
- [22] « Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set - 8th Edition ». <https://www.elsevier.com/books/nathan-and-oskis-hematology-and-oncology-of-infancy-and-childhood-2-volume-set/orkin/978-1-4557-5414-4> (consulté le avr. 26, 2021).
- [23] T. E. Wiswell, J. D. Cornish, et R. S. Northam, « Neonatal Polycythemia: Frequency of Clinical Manifestations and Other Associated Findings », *Pediatrics*, vol. 78, n° 1, p. 26-30, juill. 1986.
- [24] M. Perlman, J. Kapitulnik, S. H. Blondheim, A. Alayoff, et A. Russell, « Bilirubin binding and neonatal acidosis », *Clin. Chem.*, vol. 27, n° 11, p. 1872-1874, nov. 1981.
- [25] « Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité ». http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:f91moCyrH_gJ:www.medecine-et-enfance.net/showpdf.html%3Ffile%3D/data/pdf/J_2003_05_275.pdf+%&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=ma (consulté le févr. 21, 2021).
- [26] V. J. Flaherman *et al.*, « ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation—Revised 2017 », *Breastfeed. Med.*, vol. 12, n° 5, p. 250-257, juin 2017, doi: 10.1089/bfm.2017.29042.vjf.
- [27] Griffiths PD, Huntsman RG, et Thomas CG, « Neonatal jaundice from sepsis ». .
- [28] N. Kuter, N. Aysit-Altuncu, G. Ozturk, et E. Ozek, « The Neuroprotective Effects of Hypothermia on Bilirubin-Induced Neurotoxicity in vitro », *Neonatology*, vol. 113, n° 4, p. 360-365, 2018, doi: 10.1159/000487221.
- [29] « Phototherapy for Jaundice: Background, Indications, Contraindications », nov. 2019, Consulté le: mai 14, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1894477-overview#a3>.

- [30] « Red Cell Antibodies during Pregnancy, The Management of Women with (Green-top Guideline No. 65) », *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg65/> (consulté le févr. 20, 2021).
- [31] S. J. McDonald, P. Middleton, T. Dowswell, et P. S. Morris, « Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 7, p. CD004074, juill. 2013, doi: 10.1002/14651858.CD004074.pub3.
- [32] Taoufik BEN HOUMICH, « L'ictère néonatal au CHU Mohammed VI : Où en sommes-nous ? », Cadi Ayyad.
- [33] V. Turnbull et J. Petty, « Early onset jaundice in the newborn: understanding the ongoing care of mother and baby », *Br. J. Midwifery*, vol. 20, n° 9, p. 615-622, sept. 2012, doi: 10.12968/bjom.2012.20.9.615.
- [34] « Neonatal Nursing Care Handbook ». <https://www.springerpub.com/neonatal-nursing-care-handbook-9780826171641.html> (consulté le mars 04, 2021).
- [35] I. Mesić, V. Milas, M. Medimurec, et Z. Rimar, « Unconjugated pathological jaundice in newborns », *Coll. Antropol.*, vol. 38, n° 1, p. 173-178, mars 2014.
- [36] A. Ramachandran, « Neonatal hyperbilirubinaemia », *Paediatr. Child Health*, vol. 26, n° 4, p. 162-168, avr. 2016, doi: 10.1016/j.paed.2015.12.002.
- [37] M. Andre et A. S. Day, « Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre », *N. Z. Med. J.*, vol. 129, n° 1429, p. 14-21, janv. 2016.
- [38] M. Rastogi et S. Lafranchi, « Congenital hypothyroidism OJRD », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, p. 17, juin 2010, doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
- [39] K. A. Mistry, « Congenital hypertrophic pyloric stenosis | Radiology Case | Radiopaedia.org », *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/cases/congenital-hypertrophic-pyloric-stenosis-3?lang=us> (consulté le avr. 26, 2021).

- [40] F. M. Ebouda, « Bilateral cephalohematomas and subdural hematomas | Radiology Case | Radiopaedia.org », *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/cases/bilateral-cephalohaematomas-and-subdural-haematomas> (consulté le mars 31, 2021).
- [41] « le céphalhématome », *neurochirurgie pédiatrique Lille*, août 06, 2017. <https://neurochirurgiepediatrique.com/les-pathologies-prises-en-charge/les-traumatismes-craniens/les-traumatismes-craniens-obstetricaux/le-cephalhematome/> (consulté le mars 29, 2021).
- [42] P. M. Faye *et al.*, « L'hématome sous-galéal chez le nouveau-né : circonstances de survenue et pronostic au centre hospitalier d'enfants Albert Royer de Dakar », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 28, n° 1, p. 38-46, févr. 2015, doi: 10.1016/j.jpp.2014.10.004.
- [43] V. G.-M. C. Nice, « Un hématome sous cutané extensif », p. 23.
- [44] E. Masson, « Anémies hémolytiques du nouveau-né », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/282639/anemies-hemolytiques-du-nouveau-ne> (consulté le févr. 28, 2021).
- [45] M. Wang, T. Hays, D. R. Ambruso, C. C. Silliman, et W. C. Dickey, « Hemolytic disease of the newborn caused by a high titer anti-group B IgG from a group A mother », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 45, n° 6, p. 861-862, nov. 2005, doi: 10.1002/pbc.20503.
- [46] M.-H. POISSONNIER, Y. BROSSARD, et J.-C. SOULIÉ, « Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, n° 5, p. 513, déc. 2021, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- [47] *Hématologie pédiatrique [Texte imprimé] / André Orsini, Henri Perrimond, Luu Vovan... [et al.]*. Paris: Flammarion, 1982.
- [48] P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, et V. Gajdos, « Diagnostic de l'ictère du nouveau-né », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 5, n° 1, p. 1-6, janv. 2010, doi: 10.1016/S1637-5017(10)72450-9.
- [49] « rhophylac_-_ct-7715.pdf ». Consulté le: mars 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac_-_ct-7715.pdf.
- [50] « Les clés de l'hémovigilance - Les groupes sanguins ». .

- [51] N. Baddouh, « Kaposiform Hemangioendothelioma Complicated by a Kasabach-Merritt Syndrome: Report of a Case », 2018, doi: 10.23880/pnboa-16000114.
- [52] « Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. », *Bull. World Health Organ.*, vol. 67, n° 6, p. 601-611, 1989.
- [53] X. An et N. Mohandas, « Disorders of red cell membrane », *Br. J. Haematol.*, vol. 141, n° 3, p. 367-375, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>.
- [54] « Cytologie des anémies ». <https://cytologie-sanguine.com/html/globulesrouges3.php> (consulté le mars 01, 2021).
- [55] M. Inaba *et al.*, « Defective anion transport and marked spherocytosis with membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation », *J. Clin. Invest.*, vol. 97, n° 8, p. 1804-1817, avr. 1996, doi: 10.1172/JCI118610.
- [56] F. Dumézy et C. Roumier, « Test à l'EMA ou Test à l'éosine 5'maléimide », p. 1.
- [57] S. Franchi-Abella et C. Cellier, « LES PATHOLOGIES DES VOIES BILIAIRES EN PEDIATRIE », p. 8.
- [58] « Biliary atresia - triangular cord sign | Radiology Case | Radiopaedia.org ». <https://radiopaedia.org/cases/biliary-atresia-triangular-cord-sign> (consulté le mars 30, 2021).
- [59] M. Fanna *et al.*, « Atrésie des voies biliaires : pronostic à long terme Etude nationale française 1986-2015 », p. 24.
- [60] S. Amraoui, « Prise en charge des atrésies des voies biliaires au service de chirurgie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech », p. 171.
- [61] M. R. Bordbar, R. Karami, K. Kamali, N. Pishva, et M. Haghghat, « Prevalence of Asymptomatic Gallstone in Healthy Neonates in Shiraz, Southern Iran », *Iran. Red Crescent Med. J.*, vol. 13, n° 11, p. 839-840, nov. 2011.
- [62] E. A. Roberts, « Neonatal hepatitis syndrome », *Semin. Neonatol.*, vol. 8, n° 5, p. 357-374, oct. 2003, doi: 10.1016/S1084-2756(03)00093-9.

- [63] R. Iorio *et al.*, « Ultrasound scanning in infants with biliary atresia: the different implications of biliary tract features and liver echostructure. », *undefined*, 2013, Consulté le: avr. 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: /paper/Ultrasound-scanning-in-infants-with-biliary-the-of-Iorio-Liccardo/aeccf2f5dad7e1bbda6dff842b9c0f006f44089/figure/2.
- [64] F. Gaillard, « Primary sclerosing cholangitis | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org », *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/articles/primary-sclerosing-cholangitis> (consulté le mars 30, 2021).
- [65] « Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941705/> (consulté le févr. 27, 2021).
- [66] Y. Wagley, T. Mitchell, J. Ashley, K. M. Loomes, et K. Hankenson, « Skeletal Involvement in Alagille Syndrome », in *Alagille Syndrome: Pathogenesis and Clinical Management*, B. M. Kamath et K. M. Loomes, Éd. Cham: Springer International Publishing, 2018, p. 121-135.
- [67] E. Gonzales et E. Jacquemin, « Cholestases néonatales », *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*, vol. 1, n° 4, p. 1-8, janv. 2006, doi: 10.1016/S1637-5017(06)72358-4.
- [68] « toxoplasmose.pdf ». Consulté le: mars 01, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinotropical.free.fr/cours/toxoplasmose.pdf>.
- [69] « Infections congénitales et périnatales dues au cytomégalovirus (CMV) - Pédiatrie », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/infections-chez-le-nouveau-n%C3%A9/infections-cong%C3%A9nitales-et-p%C3%A9rinatales-dues-au-cytom%C3%A9galovirus-cmv> (consulté le déc. 27, 2020).
- [70] « Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1404599> (consulté le mars 01, 2021).
- [71] Netgen, « Recommandations suisses pour le traitement de l'herpès génital et de l'herpès du nouveau-né », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-36/30691> (consulté le mars 02, 2021).

- [72] D. Persaud *et al.*, « Cholestatic hepatitis in children infected with the human immunodeficiency virus », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 12, n° 6, p. 492-498, juin 1993, doi: 10.1097/00006454-199306000-00007.
- [73] « Blueberry muffin syndrome | DermNet NZ ». <https://dermnetnz.org/topics/blueberry-muffin-syndrome/> (consulté le févr. 27, 2021).
- [74] « Stoll, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011;127(5); 817–826 | American Academy of Pediatrics ». <https://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/390.1> (consulté le avr. 21, 2021).
- [75] « November 2011 - Volume 30 - Issue 11 : The Pediatric Infectious Disease Journal ». <https://journals.lww.com/pidj/toc/2011/11000> (consulté le avr. 21, 2021).
- [76] A. Bassir *et al.*, « Portage vaginal du streptocoque du groupe B chez la femme enceinte au niveau de la région de Marrakech », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 23, mars 2016, doi: 10.11604/pamj.2016.23.107.9047.
- [77] R. Waknin, « Congenital syphilis | Radiology Case | Radiopaedia.org », *Radiopaedia*. <https://radiopaedia.org/cases/congenital-syphilis?lang=us> (consulté le mars 30, 2021).
- [78] M. F. Cantwell *et al.*, « Congenital Tuberculosis », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199404143301505>, janv. 15, 2010. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199404143301505> (consulté le févr. 28, 2021).
- [79] I. Scheers, « Les affections pancréatiques de l'enfant », p. 6.
- [80] M. C. Patterson *et al.*, « Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 65, mai 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0284-z.
- [81] E. Holme et S. Lindstedt, « Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) », *J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 21, n° 5, p. 507-517, août 1998, doi: 10.1023/a:1005410820201.
- [82] D. M. Besnard, « Formes cliniques de la syphilis chez le fœtus et le nouveau-né », p. 20.

- [83] V. K. Bhutani, L. Johnson, et E. M. Sivieri, « Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns », *Pediatrics*, vol. 103, n° 1, p. 6-14, janv. 1999, doi: 10.1542/peds.103.1.6.
- [84] T. B. Newman, P. Liljestrand, et G. J. Escobar, « Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 156, n° 12, p. 1244-1250, déc. 2002, doi: 10.1001/archpedi.156.12.1244.
- [85] T. B. Newman, B. Xiong, V. M. Gonzales, et G. J. Escobar, « Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 154, n° 11, p. 1140-1147, nov. 2000, doi: 10.1001/archpedi.154.11.1140.
- [86] M. J. Maisels et E. Kring, « Length of stay, jaundice, and hospital readmission », *Pediatrics*, vol. 101, n° 6, p. 995-998, juin 1998, doi: 10.1542/peds.101.6.995.
- [87] M. A. Berk, F. Mimouni, M. Miodovnik, V. Hertzberg, et J. Valuck, « Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers », *Pediatrics*, vol. 83, n° 6, p. 1029-1034, juin 1989.
- [88] Soulier JC, « Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité. », *Médecine & Enfance*, mai 2003. http://www.medecine-et-enfance.net/showpdf.html?file=/data/pdf/J_2003_05_275.pdf (consulté le févr. 21, 2021).
- [89] A. McGillivray, J. Polverino, N. Badawi, et N. Evans, « Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia », *J. Pediatr.*, vol. 168, p. 82-87.e3, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.048.
- [90] L. Owen et R. Morris, « A Jaundice Community Project », *V O U M E*, p. 5, 2016.
- [91] C. Boithias, C. Castel, L. Foix-L'Helias, F. Vitry, et M. Vial, « Ictère en maternité et après la sortie », *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, vol. 8, n° 5, p. 333-338, sept. 2005.

- [92] S. Samanta, M. Tan, C. Kissack, S. Nayak, R. Chittick, et C. W. Yoxall, « The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near-term babies », *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992, vol. 93, n° 11, p. 1486-1490, nov. 2004, doi: 10.1080/08035250410033042.
- [93] F. Raimondi *et al.*, « Measuring transcutaneous bilirubin: a comparative analysis of three devices on a multiracial population », *BMC Pediatr.*, vol. 12, p. 70, juin 2012, doi: 10.1186/1471-2431-12-70.
- [94] J. A. Taylor *et al.*, « Use of a Smartphone App to Assess Neonatal Jaundice », *Pediatrics*, vol. 140, n° 3, sept. 2017, doi: 10.1542/peds.2017-0312.
- [95] « Using Consumer Devices to Monitor Acute Medical Conditions for Infants », p. 165.
- [96] B. O. Olusanya, M. Kaplan, et T. W. R. Hansen, « Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective », *Lancet Child Adolesc. Health*, vol. 2, n° 8, p. 610-620, août 2018, doi: 10.1016/S2352-4642(18)30139-1.
- [97] P. Broué, « HEPATOMEGALIE DE L'ENFANT », p. 45.
- [98] W.-C. Yang *et al.*, « Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants », *BMC Pediatr.*, vol. 13, n° 1, p. 145, déc. 2013, doi: 10.1186/1471-2431-13-145.
- [99] W. Asl, « Management of neonatal jaundice in primary care », p. 4.
- [100] « jaundice-in-newborn-babies-under-28-days-pdf-975756073669.pdf ». NICE guideline, mai 19, 2010, [En ligne]. Disponible sur: www.nice.org.uk/guidance/cg98.
- [101] U. F. O. Themes, « 12. Neurosurgery », *Basicmedical Key*, déc. 09, 2016. <https://basicmedicalkey.com/12-neurosurgery/> (consulté le mars 04, 2021).
- [102] « BIND Score (Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction) Calculator », *MDApp*. <https://www.mdapp.co/bind-score-bilirubin-induced-neurologic-dysfunction-calculator-424/> (consulté le mars 04, 2021).
- [103] S. M. Shapiro, « SM: Bilirubin toxicity in the developing nervous system », *Pediatr Neurol.*

- [104] « ictere-nucleaire-protocole.pdf ». Consulté le: mars 04, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pcsp.cps.ca/uploads/studies/ictere-nucleaire-protocole.pdf>.
- [105] L. Hokkanen, J. Launes, et K. Michelsson, « Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates—a 30 year prospective follow-up study », *PeerJ*, vol. 2, mars 2014, doi: 10.7717/peerj.294.
- [106] C. Chardot, A. A. Darwish, et E. Jacquemin, « Atrésie des voies biliaires », p. 12.
- [107] R. J. Wong et V. K. Bhutani, « Patient education: Jaundice in newborn infants (Beyond the Basics) », p. 10.
- [108] P. A. Dennery, D. S. Seidman, et D. K. Stevenson, « Neonatal hyperbilirubinemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, n° 8, p. 581-590, févr. 2001, doi: 10.1056/NEJM200102223440807.
- [109] A. Sender et R. Caldera, « Indications for phototherapy in neonatal jaundice », *Ann. Pediatr. (Paris)*, vol. 45, p. 655-663, janv. 1998.
- [110] M. Pezzati, F. Fusi, C. Dani, D. Piva, G. Bertini, et F. F. Rubaltelli, « Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device », *Am. J. Perinatol.*, vol. 19, n° 8, p. 439-444, nov. 2002, doi: 10.1055/s-2002-36839.
- [111] « Comparaison des diodes électroluminescentes avec les sources de lumière conventionnelles dans la photothérapie du nouveau-né atteint de jaunisse ». [/fr/CD007969/NEONATAL_comparaison-des-diodes-electroluminescentes-avec-les-sources-de-lumiere-conventionnelles-dans-la](#) (consulté le mars 03, 2021).
- [112] F. F. Rubaltelli, G. Jori, et E. Reddi, « Bronze Baby Syndrome: a New Porphyrin-Related Disorder », *Pediatr. Res.*, vol. 17, n° 5, Art. n° 5, mai 1983, doi: 10.1203/00006450-198305000-00004.
- [113] A. S. Paller, L. R. Eramo, E. E. Farrell, D. D. Millard, P. J. Honig, et B. B. Cunningham, « Purpuric phototherapy-induced eruption in transfused neonates: relation to transient porphyria », *Pediatrics*, vol. 100, n° 3 Pt 1, p. 360-364, sept. 1997, doi: 10.1542/peds.100.3.360.

- [114] E. Mallon, F. Wojnarowska, P. Hope, et G. Elder, « Neonatal bullous eruption as a result of transient porphyria in a premature infant with hemolytic disease of the newborn », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 33, n° 2 Pt 2, p. 333-336, août 1995, doi: 10.1016/0190-9622(95)91428-5.
- [115] T. N. Le et J. Reese, « Bronze Baby Syndrome », *J. Pediatr.*, vol. 188, p. 301-301.e1, sept. 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.005.
- [116] A. Myara *et al.*, « Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and green light », *Biol. Neonate*, vol. 71, n° 2, p. 75-82, 1997, doi: 10.1159/000244400.
- [117] K. L. Tan et F. Dong, « Transcutaneous bilirubinometry during and after phototherapy », *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992*, vol. 92, n° 3, p. 327-331, 2003.
- [118] V. K. Bhutani, Committee on Fetus and Newborn, et American Academy of Pediatrics, « Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation », *Pediatrics*, vol. 128, n° 4, p. e1046-1052, oct. 2011, doi: 10.1542/peds.2011-1494.
- [119] S. Bhethanabhotla, A. Thukral, M. J. Sankar, R. Agarwal, V. K. Paul, et A. K. Deorari, « Effect of position of infant during phototherapy in management of hyperbilirubinemia in late preterm and term neonates: a randomized controlled trial », *J. Perinatol.*, vol. 33, n° 10, Art. n° 10, oct. 2013, doi: 10.1038/jp.2013.54.
- [120] C. Wells, A. Ahmed, et A. Musser, « Strategies for neonatal hyperbilirubinemia: a literature review », *MCN. Am. J. Matern. Child Nurs.*, vol. 38, n° 6, p. 377-382;quiz 383-384, déc. 2013, doi: 10.1097/NMC.0b013e3182a1fb7a.
- [121] R. Gottstein et R. Cooke, « Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn », *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 88, n° 1, p. F6-F10, janv. 2003, doi: 10.1136/fn.88.1.F6.
- [122] « Les immunoglobulines intraveineuses – Centre Hospitalier Universitaire Hassan II ». <http://www.chu-fes.ma/les-immunoglobulines-intraveineuses/> (consulté le mars 01, 2021).

- [123] F. J. C. Cuperus, A. M. Hafkamp, C. V. Hulzebos, et H. J. Verkade, « Pharmacological therapies for unconjugated hyperbilirubinemia », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 15, n° 25, p. 2927-2938, 2009, doi: 10.2174/138161209789058219.
- [124] « Beyond plasma bilirubin: the effects of phototherapy and albumin on brain bilirubin levels in Gunn rats. - Abstract - Europe PMC ». <https://europepmc.org/article/med/22922094> (consulté le mars 05, 2021).
- [125] « Treatment for Your Child's Biliary Atresia: Kasai Procedure ». https://www.fairview.org/sitecore/content/Fairview/Home/Patient-Education/Articles/English/t/r/e/a/t/Treatment_for_Your_Childs_Biliary_Atresia_Kasai_Procedure_88701 (consulté le févr. 27, 2021).
- [126] M. J. Maisels et T. B. Newman, « Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns », *Pediatrics*, vol. 96, n° 4 Pt 1, p. 730-733, oct. 1995.
- [127] American Academy of Pediatrics et American College of Obstetricians and Gynecologists, Éd., *Guidelines for perinatal care*, Eighth edition. Elk Grove Village, IL : Washington, DC: American Academy of Pediatrics ; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017.
- [128] M. Kaplan *et al.*, « Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia », *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, n° 1, p. 31-34, janv. 2006, doi: 10.1136/adc.2005.081224.
- [129] C. J. Wusthoff et I. M. Loe, « Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes », *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 20, n° 1, p. 52-57, févr. 2015, doi: 10.1016/j.siny.2014.12.003.



Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدى فى الأول.
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
 - ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دىنى أو وطنى أو عرقى أو سىاسى أو اجتماعى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماى الطبية بطرىق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقىت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.
- والله على ما أقول شهيد .





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 164

سنة : 2021

دراسة العناية باليرقان الوليدي: توصيات وتوضيحات عملية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/04 /

من طرفه:

السيدة زينب اقربو

المزداة في 27 نونبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: اليرقان الوليدي؛ فرط بيليروبين في الدم عند الأطفال حديثي الولادة؛ اليرقان النووي؛
العلاج بالضوء

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

مشرفة

عضوة

عضو

السيدة عائشة خرباش

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيدة أمينة بركات

أستاذة في طب الأطفال

السيدة أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيد حسين تليجي

أستاذ في علم الطفيليات