

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 321

PHOTOTHERAPIE ET ICTERES  
NEONATALES

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

Mlle. Soukaina ETTOUHAMI

*Née le 8 Novembre 1990 à Salé*

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Photothérapie – Mécanisme d'action – Ictère néonatal –  
Epidémiologie clinique.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

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

**PROFESSEURS:**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSALD Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

**Janvier et Novembre 1990**

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

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

### **Décembre 1992**

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

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUDAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham

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

Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

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

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
HassanChirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

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

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
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. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
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. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUIJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHABOUZE Samira  
 Pr. KHARMAZ Mohamed

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

Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*

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

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

Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
Pr. RABHI Moncef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique

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 Lamyia  
Pr. L'KASSIMIHachemi\*  
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 \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

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

## **Mai 2012**

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

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

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSghIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Dédicaces*

*A*

*MES TRÈS CHERS PARENTS,*

*Lalla Choumicha Ettouhami et Sidi Allal Ettouhami*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur.*

*Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence.*

*Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité*

*A*

*MES TRÈS CHERS SŒURS*

*ZINEBE, FADWA, KARIMA*

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

*A*

*MON TRÈS CHER FRÈRE*

*ABDE ALLAH*

*Je vous dédie ce travail en témoignage  
de mon amour et mon attachement. Ftuisse nos fraternels liens  
se pérenniser et consolider encore.*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde  
affection pour vous.*

*J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur,  
amour et que vos rêves se réalisent.*

*A*

*UX PETITS POUSSINS*

*YOUSSEF, MOUAD, ILYASS, SARA*

*A*

*MA CHERTANTE LALLA HABIBA ETTOUHAMIE*

*ET BABA AHMED IDRISSE*

*Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui.*

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

*A MA TRÈS CHER SŒUR ET COUSINE*

*AMINA IDRISSE*

*Pour votre amour, et vos encouragements  
qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*Je suis sûr que vous êtes fières de moi aujourd'hui  
Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs.  
J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour  
et que vos rêves se réalisent.*

*A*

*MES TRÈS CHERS FRÈRES*

*ZINE DINE, IDRISSE, ISSAM, SAÏD*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours.  
Que ce travail soit témoignage de mes sentiments  
les plus sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procure  
bonheur, santé et prospérité.*

*A*

*MES CHÈRES TANTES LALA*

*MANANA ETTOUHAMI*

*ET*

*LALA OM KALTOUM ETTOUHAMI*

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

*A*

*TOUS MES ONCLES ET TANTES*

*ET LEURS ENFANTS*

*A*

*TOUS LES MEMBRES DE*

*LA FAMILLE ETTOUHAMI*

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

*A*

*MES CHÈRES AMIES*

*Khawla, Samia, Widad, Imane, Rajae, Wafae, Meryam, Imane*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés,  
et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup  
de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle  
que privée.*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité  
soient éternelles...*

*A MES COLLEQUES :*

*DE STAGE ET DE PROMOTION*

*A toute personne que j'ai involontairement oublié de citer.*



*Remerciements*

*A mon maître et président de thèse*

*Monsieur le Professeur*

*ABDULLALI. BENTAHILA. Professeur de Pédiatrie*

*A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*A l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury  
de ma thèse, c'est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde  
reconnaissance pour vos qualités humaines.*

*VEUILLEZ trouver ici, l'expression de ma grande estime.*

*A mon maître et rapporteur de thèse Madame le professeur  
FATIMA JABOUIRIK Professeur de Pédiatrie  
A l'hôpital d'enfants de Rabat.*

*C'est un grand honneur de me confier ce travail, je vous remercie  
d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.*

*J'espère avoir mérité votre confiance.*

*Veillez accepter l'expression de mes sentiments  
les plus respectueux et les plus reconnaissants.*

*A*

*Mon maître et juge de thèse Madame le Professeur*

*SAKINA. ELHAMZAOUI*

*Professeur de biologie*

*A HMV Rabat*

*J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité  
de votre accueil.*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites  
en acceptant de juger mon travail.*

*C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

*A*

*Mon maître et juge de thèse*

*Madame le professeur TELAL .SAIDA*

*Professeur de biochimie*

*A HMV Rabat*

*Je suis particulièrement touchée par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Je Vous remercie pour ce grand honneur que vous me faites.*

*Veillez accepter, chère maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.*

\_Toc462826260



<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU</b> .....	5
<b>III. HISTORIQUE</b> .....	16
<b>IV. PHOTOBIOLOGIE CUTANEE</b> .....	19
<b>V. APPAREILS DE LA PHOTOTHERAPIE</b> .....	25
<b>VI. MODALITES DE LA PHOTOTHERAPIE</b> .....	29
1. Photothérapie UVB à spectre étroit (TLO1) .....	29
2. Photothérapie UVB à spectre large .....	29
3. Photothérapie UVA1 .....	30
<b>VII. MECANISMES D’ACTIONS</b> .....	32
1. Mécanismes d’actions des UV .....	32
2. Mécanismes physiopathologique des UV .....	35
<b>VIII. PHOTOTHERAPIE ET ICTERES NEONATALES</b> .....	44
A- L’ictère néonatal .....	44
1. Epidémiologie .....	46
a. La fréquence .....	46
b. Sexe .....	49
2. Métabolisme de la bilirubine : .....	50
a. Métabolisme normal de la bilirubine : .....	50
b. Les particularités des mécanismes de la toxicité de la bilirubine chez le nouveau-né .....	57
3. Aspects cliniques .....	59
4. Diagnostic clinique .....	60
5. Diagnostic biologique .....	64
a- Dosage de la bilirubine .....	65

b- Test de coombs direct .....	68
c- Test de coombs indirect .....	69
d- Hémogramme .....	69
e-C-Réactive Protéine .....	69
f-D'autres examens sanguins .....	69
6. Diagnostic étiologique .....	70
6.1- Ictères néonatales non choléstatiques .....	70
a. Ictère précoce .....	70
a.1-L'infection néonatale .....	70
a.2-Ictères liés aux hémolyses néonatales.....	71
a.2.1- Les incompatibilités fœto-maternelles.....	71
a.2.2- Les hémolyses constitutionnelles .....	72
a.3-La prématurité .....	73
a.4-Ictère simple .....	73
a.5-I'ctère au jeun .....	73
b. I'ctère prolongé.....	74
b.1- les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine :	74
b.2-les ictères liés à un déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine .....	74
b.2.1-L'ictère au lait de mère .....	74
b.2.2-L'hypothyroïdie congénitale .....	75

b.3-Les ictères liés à un déficit constitutionnel et permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine .....	76
b.3.1-La maladie de Gilbert .....	76
b.3.2-La maladie de Crigler-Najjar .....	78
6.2- Ictères néonataux cholestatiques .....	79
a. Choléstases extra-hépatiques .....	80
a.1-Atrésie biliaire .....	80
b.Choléstases intrahépatiques .....	81
b.1-Syndrome d'Alagille ou paucité ductulaire syndromique .....	81
b.3-Autres causes de cholestase intrahépatique .....	82
7. Critères de sévérité .....	84
8. Evaluation de l'évolution .....	86
9. Complications .....	87
a. Définition.....	87
b.Historique .....	88
c. Clinique.....	89
d.Evolution-Pronostic .....	90
10. Dépistage et prévention .....	92
IX. TRAITEMENT .....	94
1. Photothérapie .....	94
a-Principe .....	97
b- Conduite thérapeutique .....	99
c-Surveillance de traitement .....	100

2. L'exsanguino-transfusion (EST).....	102
a- Les indications de EST .....	102
b- Effets secondaires .....	103
3. Les traitements adjuvants .....	104
a- L'albumine .....	104
b- L'injection d'immunoglobulines intraveineuse .....	105
c. Traitement pharmacologique .....	105
<b>X. LES CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>108</b>
<b>XI. LES COMPLICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE .....</b>	<b>110</b>
1. Les complications aiguës .....	111
2. Les complications à long terme .....	112
<b>XII. CONCLUSION.....</b>	<b>117</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>123</b>

## LA LISTE DES ABREVIATIONS

**AAP** : American Academy of pédiatrie

**AG**: Age gestationnel

**BST**: Bilirubine sanguine total

**BTc**: Bilirubine transcutanée

**DEM** : Dose érythémateuse minimale

**ERO** : Espace réactive d'oxygène

**EST** : Exsanguino-transfusion

**G6PD**: Glucose 6 phosphate déhydrogenase

**LED**: Diode électroluminescente

**MMP-1** : Métallo-protéase matricielle-1

**PCSP** : Programme canadien de surveillance pédiatrique

**PT** : Photothérapie

**SA**: Semaine d'amenorrhée

**SnMP** : Mesoporphyrine

**UDPGT**: Uridine diphosphate-glycuronyltransferase

**VEGF**: Vascular endothelial growth factor

## LA LISTE DES FIGURES

**Figure1** : Les différentes couches de la peau

**Figure2** : Les quatre populations cellulaires de l'épiderme

**Figure3** : Evolution d'un kératinocytes au sein des 4 couches de l'épiderme

**Figure4** : Structure d'un mélanocyte

**Figure5** : les différents composants de mélanocyte

**Figure6** : Répartition du rayonnement optique selon la longueur d'onde

**Figure7** : Pénétration des ultraviolets à travers la peau selon la longueur

**Figure8** : Coupe histologique illustrant les effets biologiques des UV sur les couches de la peau

**Figure9** : Appareil photothérapie intensive

**Figure10** : Appareil de photothérapie conventionnelle

**Figure11** : Cabine de Photothérapie-Puvathérapie type Waldmann® (UVA  
UVB)

**Figure12** : l'effet des UV sur la peau

**Figure13** : l'effet anti inflammatoire des UVB ET UVA-1

**Figure14** : action des UVB sur l'acide nucléique

**Figure15** : Mécanisme d'action de la photothérapie en cas hyperbilirubinémie

**Figure16** : Les structures chimiques représentant la conversion de l'hème en bilirubine

**Figure17** : Métabolisme de la bilirubine (1)

**Figure18** : Métabolisme de la bilirubine(2)

**Figure19** : Aspect un nouveau -né ictérique

**Figure20** : Dosage de bilirubine transcutanée

**Figure21** : Bilirubinomètre Bilicheck

**Figure22** : Bilirubinomètre JM-103 Figure

**Figure23** : Les étiologies des ictères néonatales

**Figure24** :Les signes classiques d'une encéphalopathie Hyperbilirubinémique

**Figure25** :\_IRM d'une nouveau-née à l'âge de 6 jours évoquant un ictère nucléaire.

**Figure26** : Le spectre de la lumière

**Figure27** : Mécanismes d'action de la photothérapie

**Figure28** : Les courbes selon l'APP

**Figure 29** : Photokératoconjunctivite

**Figure 30:** Ptérygion

**Figure 31** : La pinguécula

**Figure32** :Opacification du cristallin, signe d'une cataracte



## **I. INTRODUCTION**

La photothérapie, traitement par la lumière Utilisée de façon empirique depuis la nuit des temps pour traiter certaines maladies de la peau, les rayons solaires ont été reproduits artificiellement et sont devenus aujourd'hui une arme thérapeutique pour de nombreuses maladies cutanées mettant en jeu des phénomènes immunologiques. [1]

La photothérapie UV se décline aujourd'hui au pluriel et utilise soit les seuls UV, UVB à large spectre ou à spectre étroit (dite photothérapie TL01), UVA long dit UVA1 ou simultanément les UVA et les UVB, soit l'association d'un photosensibilisant et d'une exposition lumineuse UVA réalisant la PUVA thérapie [2]

Ce traitement médical, qu'il soit de source naturelle ou artificielle, suppose le respect d'un certain nombre de conditions, et plus spécialement une surveillance médicale étroite à cause des accidents sérieux qu'il peut provoquer. [3]

Ses indications se diversifient et s'enrichissent rapidement depuis ces dernières années. [4]

La photothérapie demeure une intervention thérapeutique efficace en cas d'ictère néonatale. Elle réduit les concentrations de bilirubine et permet d'éviter le recours à l'exsanguino-transfusion. [5] Il s'agit d'une manifestation au cours de la première semaine de vie, qui peut toutefois atteindre dans certains cas une intensité telle qu'elle fait courir le risque de l'ictère nucléaire, une complication de haute gravité, due à la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux. Il ne

se manifeste pas chez les nouveau-nés à terme dont la concentration de bilirubine sanguine totale demeure inférieure à 340  $\mu\text{mol/L}$ , et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 425  $\mu\text{mol/L}$ . Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement [6,7].

La PT fait partie des moyens thérapeutiques disponibles dans le traitement de psoriasis lorsque les moyens locaux sont souvent insuffisants. [8] et aussi dans le TRT de diverses connectivites dont le lupus systémique et la sclérodermie. [9]

Actuellement irradiation corporelle totale par les UVB constitue la thérapie la plus efficace du prurit hémodialysés. [10]

Les effets secondaires de la PT sont à connaître car ils peuvent être source d'incendie ou d'accident [11].

La prévention des risques oculaires doit aussi se faire à l'aide de lunettes non rigides correctement fixés afin de ne pas risquer d'obstruer les narines. [12]

Ainsi, l'objectif de ce travail est de faire le point sur les mécanismes d'actions et complications de la PT, et aussi d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des ictères néonatales.



*Rappel Histologique  
de la peau*

## **II. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA PEAU :**

La peau est une barrière entre le milieu extérieur et l'intérieur de notre corps, la peau est l'organe le plus étendu de l'organisme, à la fois en poids et en superficie, et se caractérise par des grandes variations de structures selon la région du corps concernée.

Les cinq fonctions essentielles de la peau sont :

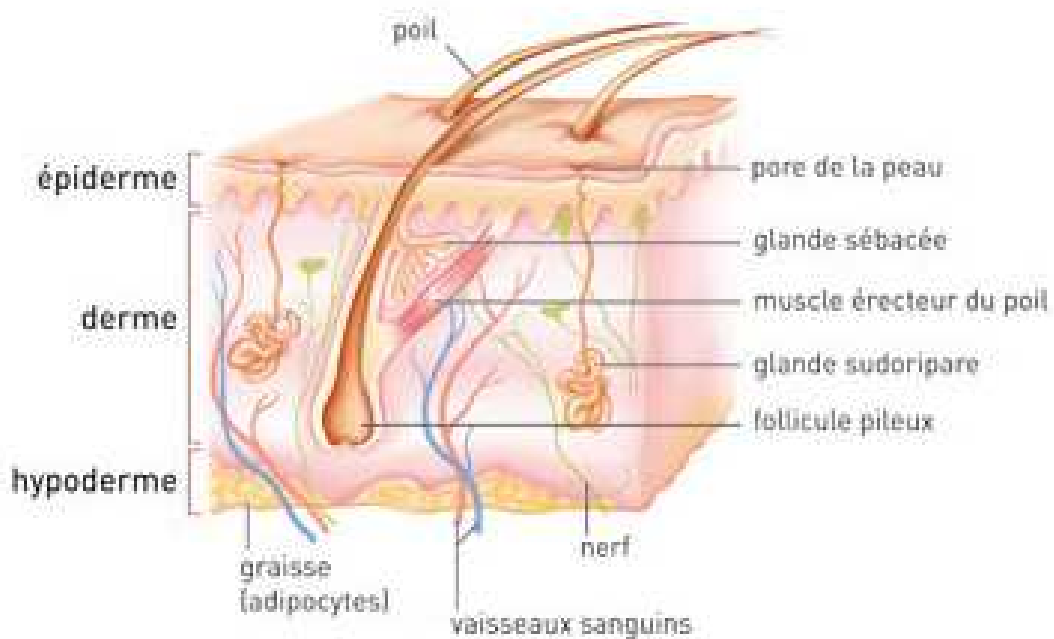
- **Protection :** La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. Elle protège notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des ultra-violets et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons.
- **Sensibilité :** La peau est l'organe le plus étendu de l'organisme et renferme de nombreux récepteurs pour le toucher, la pression, la douleur et la température.
- **Thermorégulation :** Le tissu sous-cutané assure une isolation contre les pertes de chaleur et la sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son

Evaporation en surface.

- **Fonctions métaboliques** : La principale fonction métabolique de la peau est la synthèse de vitamine D3, et le tissu adipeux sous cutané constitue une réserve importante d'énergie sous forme de triglycérides.
- **Communication et expression**. A travers sa couleur, sa texture et son odorat, la peau transmet des messages sociaux et sexuels. [13,14]

La peau est constituée de trois couches principales :

- **L'épiderme** : Un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé.
- **Le derme** : Un tissu conjonctif riche en fibres contenant des vaisseaux sanguins, des nerfs et des récepteurs sensitifs.
- **L'hypoderme** : La couche la plus profonde de la peau, constitué essentiellement de tissu adipeux mais aussi de gros vaisseaux qui alimentent et drainent la vascularisation sanguine dermique. [15]

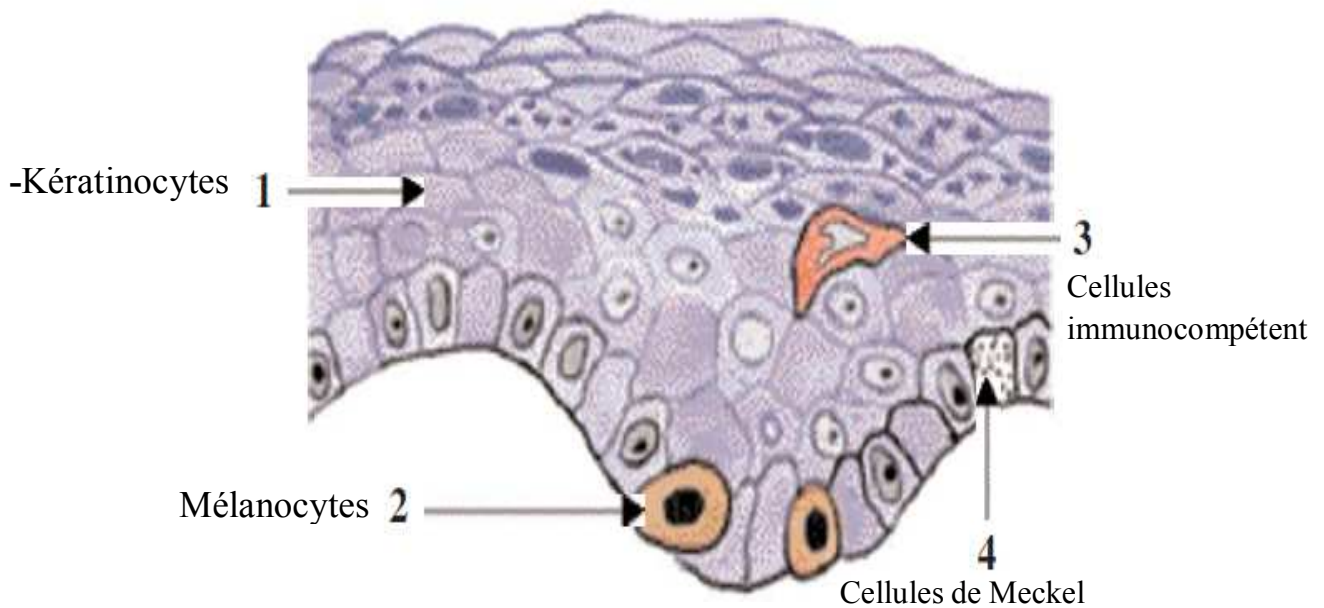


**Figure 1 : Les différentes couches de la peau** [16]

## 1. L'épiderme :

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et il est en constant renouvellement. Il est constitué de quatre types cellulaires. [17]

Les kératinocytes, d'origine ectoblastique, les mélanocytes, provenant des crêtes neurales, les cellules de Langerhans, issues de la moelle hématopoïétique, et les cellules de Meckel, dérivant des cellules souches de l'épiderme embryonnaire. Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme ; en migrant et se différenciant de sa profondeur vers sa superficie, ils lui donnent ses caractéristiques morphologiques. Les 20 % de cellules des autres types sont dispersés entre les kératinocytes. [18]



**Figure 2 : Les quatre populations cellulaires de l'épiderme** [19]

➤ **Kératynocytes :**

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures histologiquement individualisables : La cohésion de l'épiderme, grâce à leur cytosquelette et à leurs systèmes de jonction, la fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur, en rapport avec leur différenciation terminale et, enfin, la protection contre les radiations lumineuses, grâce aux mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés.[20] Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans quatre couches, dénommées de la profondeur à la superficie : Couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée.

Au niveau de la couche basale, les kératinocytes sont directement en contact avec la jonction dermo-épidermique sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une assise de cellules cylindriques au cytoplasme et au noyau allongé.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, leurs noyaux s'arrondissent au niveau de la couche spinieuse.

Progressivement, le cytoplasme et le noyau s'aplatissent. L'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes définit la couche suivante, dite couche granuleuse.

Finalement les kératinocytes perdent brutalement leur noyau, ils deviennent des cornéocytes, cellules sans noyau mais fonctionnelles réunies par un ciment qui constitue la couche cornée. [17]

Les kératinocytes migrent à travers l'épiderme depuis la couche basale jusqu'aux cellules cornées en trois semaines en moyenne pour une peau normale. Au niveau de la couche basale, les kératinocytes ont une activité proliférative maximale.

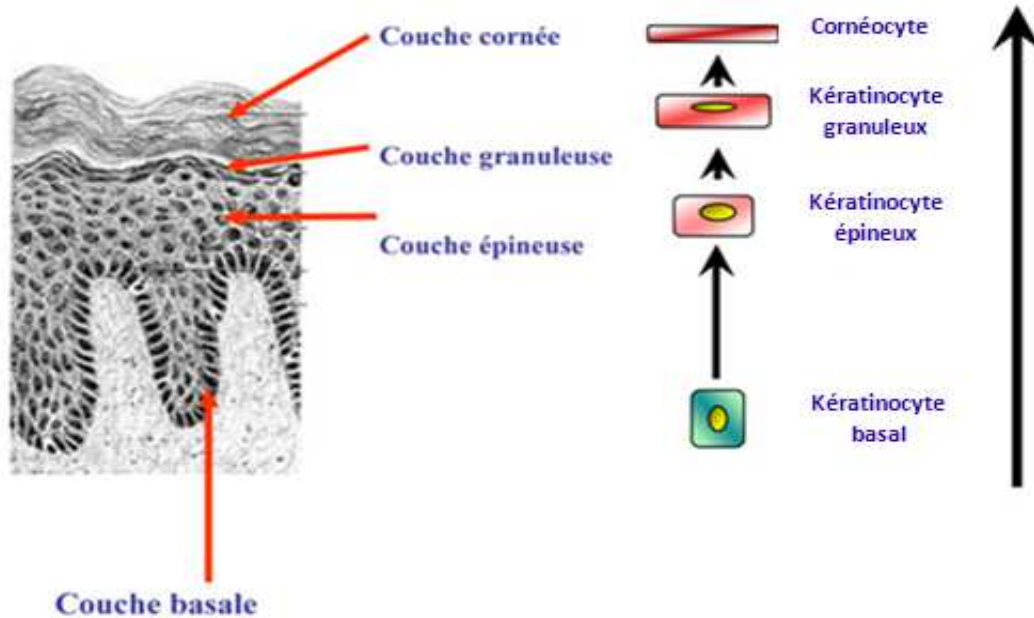


Figure 3 : Evolution d'un kératinocytes au sein des 4 couches de l'épiderme [17]

Les kératinocytes migrent à travers l'épiderme depuis la couche basale jusqu'aux cellules cornées en trois semaines en moyenne pour une peau normale. Au niveau de la couche basale, les kératinocytes ont une activité proliférative maximale. Au fur et à mesure de leur montée dans l'épiderme, les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération pour entrer dans une phase de différenciation, qui au final aboutira à la couche cornée, qui assure la fonction principale de barrière cutanée. [21]

➤ **Mélanocytes:**

Les mélanocytes sont des cellules d'origine nerveuse qui ont colonisé secondairement l'épiderme. A terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme.

Leur fonction est d'assurer la synthèse des mélanines dans des organites spécialisées, les mélanosomes, et qui sont ensuite transférées aux kératinocytes. Chaque mélanocyte appartient à une unité de mélanisation épidermique qu'il constitue avec les trente-cinq à quarante kératinocytes voisins ; il leur délivre la mélanine par le biais de ses dendrites. [22]

Les mélanines appartiennent à deux familles : Les eumélanines, pigments brun-noir, et les phéomélanines, pigments jaune-rouge. La répartition entre les eumélanines et les phéomélanines est à l'origine du phototype cutané.

Leur rôle photoprotecteur est fondamental, elles absorbent plus de 90% des ultraviolets ayant franchis la couche cornée. [23]

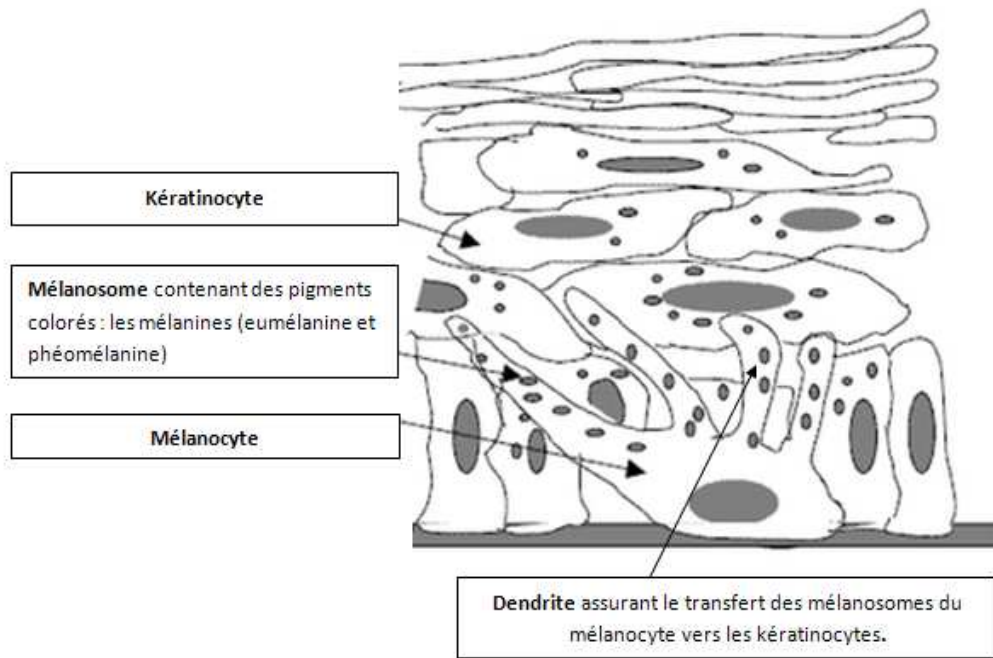


Figure 4 : Structure d'un mélanocyte [24]

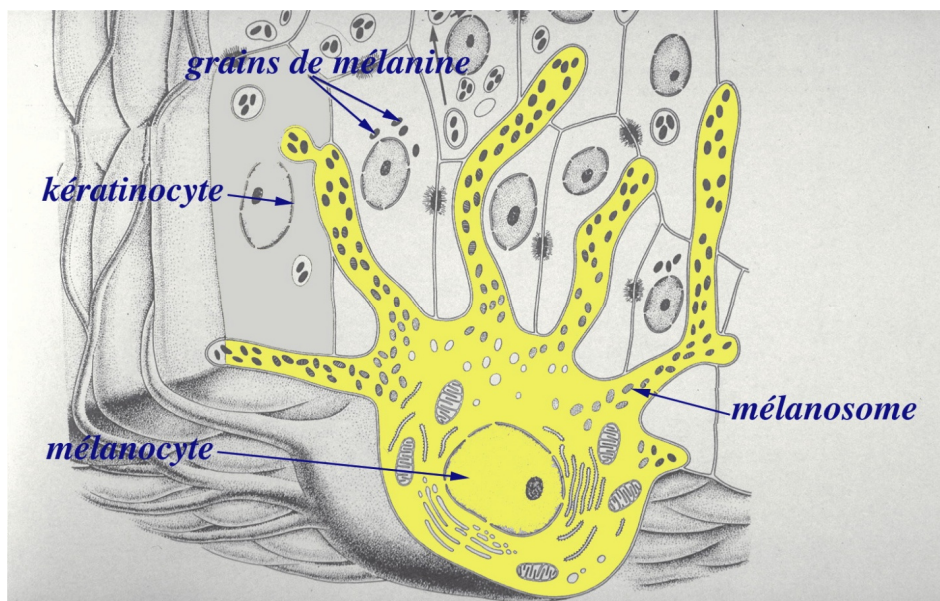


Figure 5 : les différents composants de mélanocyte [25]

➤ **Cellules de Langerhans :**

Les cellules de Langerhans représentent 3 % à 8 % des cellules épidermiques. Proviennent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse, puis elles migrent vers l'épiderme. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigène aux lymphocytes T, et sont trans-épithéliales. Dans l'épiderme, leur fonction est de capturer les exo-antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Elles migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques [26 ,27]

➤ **Les cellules de Meckel :**

Les cellules de Meckel sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal. Situées entre les kératinocytes basaux, au contact des terminaisons nerveuses, ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente, de type I, responsables de la sensation tactile fine. Elles détectent les déformations localisées, proches d'elles et libèrent des neuromédiateurs vers les fibres nerveuses voisines. [28]

## **2. Le derme :**

Situé sous l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif dense composé de fibroblastes, cellules responsables de la production de fibres de collagène et de fibres élastiques assurant la souplesse et l'élasticité de la peau ; de vaisseaux sanguins, qui apportent les éléments nutritifs nécessaires à l'épiderme ; de fibres nerveuses ; des annexes épidermiques qui sont formées de tissus issus de l'épiderme, mais qui siègent au niveau du derme les glandes sudoripares qui

produisent la sueur, les follicules pileux et les glandes sébacées assurant la production de sébum.[29]

### **3. Hypoderme :**

Couche la plus profonde de la peau, l'hypoderme est constitué d'adipocytes qui stockent l'énergie, assurent l'isolation thermique du corps et amortissent les chocs.



*Historique*

### **III. HISTORIQUE :**

L'utilisation thérapeutique du soleil est mentionnée dans les manuscrits Grecs datant de plus de 3000 ans. En XIII<sup>e</sup> siècle IBN EL BAYTAR décrit dans son traité Al-Jami une plante poussant dans le delta du Nil surnommée "Al-Aatiriylaal", qui signifie en berbère "l'homme volant", contenant des substances photosensibilisantes pour les gens atteints de vitiligo. L'ingestion de la plante et l'exposition ultérieure au soleil des régions affectées permet de repigmenter la peau c'est le principe actuel de la Puvathérapie. [30]

L'héliothérapie se développe au début du XIX<sup>e</sup> siècle avec l'apparition de sources artificielles d'ultraviolets. En 1903, Niels Finsen a obtenu le prix Nobel de Médecine pour le traitement du lupus vulgaire par une lampe à arc de carbone. En 1923, Anderson propose l'irradiation UV par une lampe à vapeur de mercure pour traiter le psoriasis. [31]

En 1925 Goeckerman rapporte que l'association de goudron de huile brute (crude coaltar) et UV émis par une lampe à vapeur de mercure à quartz est plus efficace dans le traitement du psoriasis que l'un ou l'autre de ces agents pris isolement. [32]

En 1953 Ingram modifie la technique par l'adjonction du ditranol. Ce qui a fait véritablement naître la photothérapie UVB à large spectre. En 1950, Pathak et Fitzpatrick ont démontré que les psoralènes sont activés par les rayons UVA et qu'ils inhibent la réplication cellulaire par liaison à l'ADN. [31]

En 1974, Parrish et ses collègues ont démontré que la prise de psoralènes per os suivie d'une exposition aux UVA de forte intensité faisait blanchir le psoriasis, ce concept a été appelé « photo-chimiothérapie » indiquant l'importance du médicament photosensibilisant et des rayons UVA dans l'inhibition de la prolifération épidermique. [33]

En 1975, la première séance de PUVA a été administrée dans la province de Québec à l'Hôpital Saint-Luc dans une cabine munie des lampes UVA, placées en position verticale sur les quatre murs de la cabine. En 1976 Fisher utilise pour la première fois la balnéoPUVAthérapie, par immersion des patients dans une baignoire remplie d'eau contenant un psoralène, suivie par une exposition aux UVA [31].

La photothérapie a été révolutionnée par la découverte des UVB à spectre étroit, ainsi en 1984 Philips met au point une lampe fluorescente qui permet une émission spectrale étroite sur une onde UVB de 313 nm qui permet un maximum d'effet thérapeutique sans effet érythématogène, c'est la photothérapie TL01 qui a largement supplanté la photothérapie UVB à spectre large et la PUVA. La photomédecine est un domaine en plein essor, les études et les essais cliniques continuent dans ce domaine avec apparition de nouvelles techniques thérapeutiques plus prometteuses englobant plusieurs dermatoses.



*Photobiologie  
Cutanée*

## **IV. PHOTOBIOLOGIE CUTANEE :**

### **1. Le rayonnement optique comprend :**

- **Les ultraviolets (UV)** : non visibles par l'œil humain, correspondent à des longueurs d'onde comprises entre 200 et 400 nm. Leurs longueurs d'onde sont plus courtes que la lumière visible, mais plus longues que les rayons X. Il existe trois catégories d'UV : les UVC (200-280 nm), les UVB (280-320 nm), et les UVA (320-400 nm) qui se subdivisent eux-mêmes en rayons UVA-1 (340-400 nm) et UVA-2 (320 - 340 nm). [34]
- **La lumière visible (400 à 800 nm)** que l'œil humain est capable de percevoir, décomposée à travers un prisme ou dans un arc-en-ciel en : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge.
- **Les infrarouges (800 à 5 000 nm)** étant absorbés par les structures liquides ils vont produire de la chaleur.

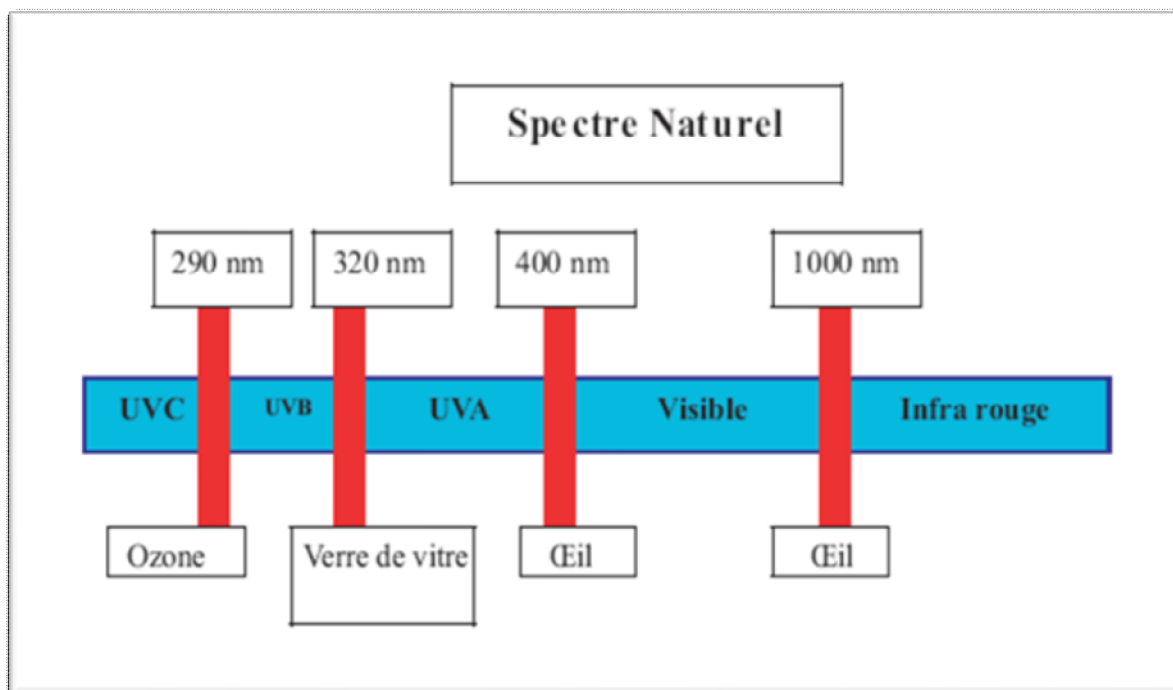


Figure 6 : Répartition du rayonnement optique selon la longueur d'onde [35]

Les effets biologiques des UV sont liés à l'ionisation des molécules et l'induction de réactions chimiques par les radiations. Les UV peuvent entraîner à la fois des réactions pathologiques et des effets bénéfiques au niveau cutané. Le pouvoir de pénétration des rayonnements UV dans la peau est directement proportionnelle à leur longueur d'onde, ainsi les longueurs d'onde plus importantes pénètrent plus profondément au sein du tissu cutané. [34]

Les UVB pénètrent plus profondément dans la peau (environ 160 à 180  $\mu\text{m}$  de profondeur), mais leurs effets sont concentrés principalement dans l'épiderme, où ils peuvent induire des dommages sur l'ADN, provoquer un stress oxydatif, stimuler le système immunitaire et contribuer au vieillissement cutané.

Les UVA, aussi appelés en anglais « aging ray » (« rayons vieillissants »), pénètrent encore plus profondément dans la peau (jusqu'à 1000  $\mu\text{m}$ ) et peuvent altérer les cellules de l'épiderme et du derme. [36]

L'interaction du rayonnement optique avec la peau est régie par quatre processus fondamentaux:

- **La réflexion** : Elle s'exerce au niveau du stratum corneum selon la longueur d'onde du rayonnement, ainsi elle est plus importante pour le rayonnement visible et l'infrarouge, mais modeste pour les UVB.
- **La diffusion** : Elle est plus importante au niveau de la couche cornée et la mélanine qui diffuse surtout les ondes à longueur courte.
- **L'absorption** : C'est un processus qui s'exerce à 4 niveaux
  - ❖ La couche cornée qui absorbe 70% des UVB par les acides aminés polaires de la kératine et l'acide urocanique.
  - ❖ La mélanine qui absorbe l'UV et le rayonnement visible.
  - ❖ Les caroténoïdes qui absorbent l'UV et le rayonnement visible.
  - ❖ L'hémoglobine qui absorbe le rayonnement visible.
- **La transmission** : elle constitue la fraction du rayonnement qui a échappé aux trois phénomènes et qui a pénétré dans la peau.

La majorité des UVB est absorbée par la couche cornée, un pourcentage de 20% atteint le corps muqueux, et 10% atteint le derme. Les UVA traversent l'épiderme et le derme, ils peuvent atteindre l'hypoderme, ainsi ils sont les plus responsables des accidents de photosensibilisation. [35]

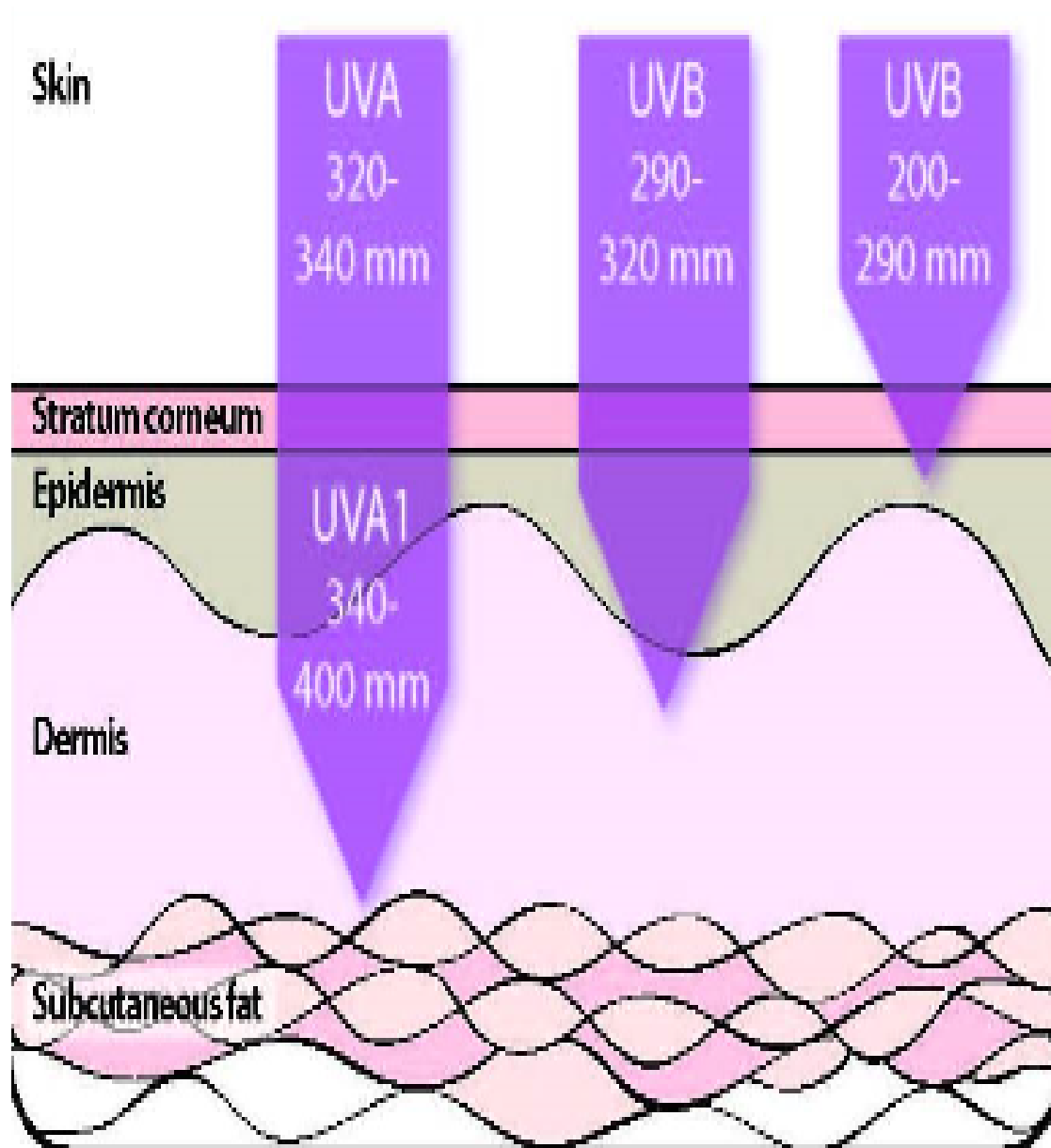


Figure7 : Pénétration des ultraviolets à travers la peau selon la longueur [37]

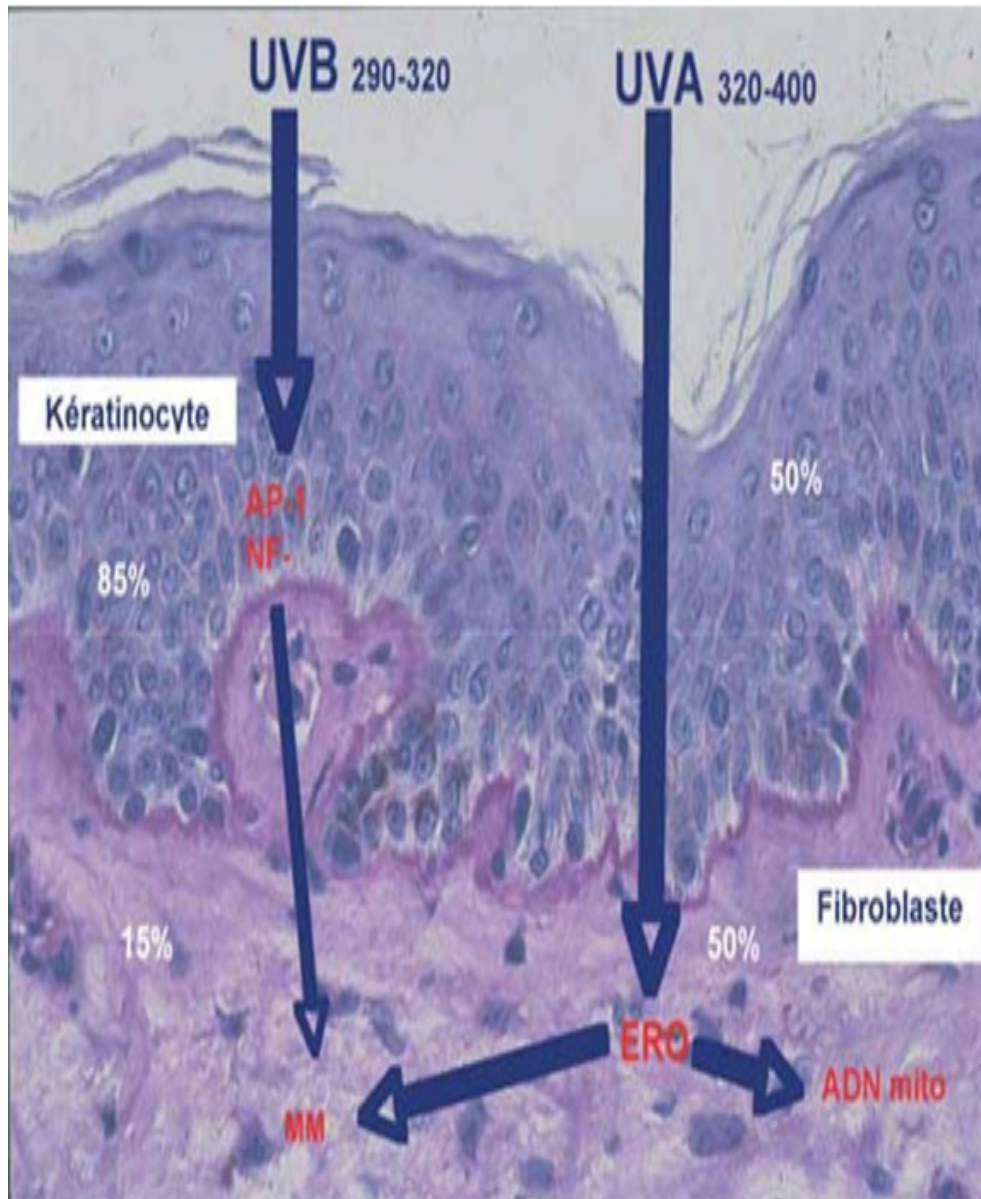


Figure8 : Coupe histologique illustrant les effets biologiques des UV sur les couches de la peau. [35]



*Appareils de la  
photothérapie*

## **V. APPAREILS DE LA PHOTOTHERAPIE :**

Il existe plusieurs types d'appareils de PT en fonction de la pathologie. Plusieurs facteurs interviennent dans l'efficacité d'un appareil de photothérapie: l'énergie dispensée par la source lumineuse (irradiance) et la longueur d'onde de la lumière utilisée[38]. Dans l'ictère néonatale, il existe trois niveaux de photothérapie selon l'irradiance: les dispositifs en berceau ou maternisés ( $< 1$  mW/cm<sup>2</sup>), la photothérapie classique (1 à 2 mW/cm<sup>2</sup>) et la photothérapie intensive ( $\geq 3$  mW/cm<sup>2</sup>).[39]



**Figure 9 : Appareil photothérapie intensive [40]**



**Figure 10 : Appareil de photothérapie conventionnelle**

L'appareil de photothérapie est une cabine WALDMANN® de forme hexagonale, équipée de 40 grands tubes (1,80m) fluorescents à basse pression, dotée aussi bien de tubes UVA (20 tubes) que de tubes UVB (20 tubes) qui peuvent être commandés séparément à travers une commande électronique intégrée dans l'appareil.

Elle permet une irradiation corporelle totale avec une longueur d'onde variant entre 315 nm et 400 nm pour les UVA et entre 310 nm et 315 nm pour les UVB, les modalités thérapeutiques offertes par l'appareil sont : la puvathérapie et la photothérapie TL01.



**Figure 11 : Cabine de Photothérapie-Puvathérapie type Waldmann® (UVA-UVB)**



*Les modalités  
de la photothérapie*

## **VI. MODALITES DE LA PHOTOTHERAPIE :**

Plusieurs techniques de photothérapie qui ont été utilisées avec succès dans le traitement de nombreuses dermatoses. La Puvathérapie est la photochimiothérapie. Par ailleurs l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de nouvelles sources émettant différents rayons ultraviolets : UVB à spectre étroit (TL01), UVB à spectre large, UVAB et UVA1. Le rayonnement émis par une source lumineuse est définie par son intensité (exprimée en mW /cm<sup>2</sup>).

### **1. Photothérapie UVB à spectre étroit (TLO1) :**

Grâce à la lampe TL01 fluorescente qui permet d'émettre un spectre étroit centré sur 313nm. Cette émission spectrale permet d'avoir un effet thérapeutique sans érythème. Cette lampe bénéficie donc du meilleur rapport « indice photothérapeutique » (rapport de la DEM sur la plus petite dose ayant un effet thérapeutique). Le protocole d'irradiation dépend du phototype du sujet et de la dermatose à traiter.

### **2. Photothérapie UVB à spectre large :**

Les lampes utilisées sont des tubes fluorescents à vapeur de mercure basse pression. En photothérapie UVB spectre large, celui-ci comporte environ 60% d'UVB, 40% d'UVA et une quantité infime d'UVC, leur faible surface d'irradiation, leur éclairement énergétique élevé, en rendent l'usage peu pratique. [41 - 32 - 42]

Les protocoles de photothérapie UVB tiennent habituellement compte de la dose érythémateuse minimale (DEM) qui se situe, selon le phototype entre 30 et 80 mJ/cm<sup>2</sup>. La dose de début de traitement est habituellement de 70 % de la DEM soit de 20 à 60 mJ/cm<sup>2</sup>.

La progression de dose est de 20 % à chaque séance en l'absence d'érythème jusqu'à une dose maximale de 200 à 400 mJ /cm<sup>2</sup>.

La PT TLO1 a supplanté la PT UVB à large spectre en raison de son effet moins érythématogène (150 mj<DEM TL01<400 mj versus 10 mj<DEM UVB large spectre <35 mj). [43]

### **3. Photothérapie UVA1 :**

Représentent la portion du spectre solaire dont la longueur d'onde est comprise entre 340 et 400 nm .Leur utilisation a été développée depuis 1981 en Allemagne par l'équipe de Plewig.

Leur but était d'éliminer le contingent des UVA responsables d'érythème, soit les longueurs d'onde de 320-340 nm (UVA-2), afin d'étudier l'effet de fortes doses d'UVA sur la peau humaine. Même à fortes doses, ces lampes émettant de 340 à 400 nm ont montré leur capacité à n'induire ni érythème ni dommage phototoxique clinique ou microscopique (sunburn cells) sur la peau, provoquant uniquement un bronzage uniforme.

Cette propriété a été utilisée afin d'intensifier les protocoles de traitement des dermites sensibles aux longueurs d'onde situées dans le spectre UVA, à commencer par l'eczéma atopique, puis les processus de sclérose cutanée au sens large. [44]



*Mécanismes d'actions*

## **VII. MECANISMES D' ACTIONS :**

### **1. Mécanismes d'action des UV :**

La peau contient des récepteurs de lumière qui après avoir absorbé les photons déclenchent des conséquences biologiques. Il s'agit de chromophores et de photosensibilisants endogènes.

➤ Les chromophores de la peau :

Les chromophores directs sont au nombre de quatre :

- ❖ **ADN** : les dommages portent essentiellement sur les bases pyrimidiques, les photoproduits sont représentés essentiellement par les pyrimidine/pyrimidine. En absence de réparation de l'ADN, ces dommages conduisent à des mutations.
- ❖ **Acide urocanique** : produit dans la sueur à partir de l'histidine, il subit une photo isomérisation qui lui confère une propriété dans le phénomène biologique de photo-immunosuppression.
- ❖ **Les mélanines et kératines** : par leur capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons, elles jouent un rôle essentiel dans la photo protection naturelle.
- ❖ **Les protéines**

➤ La photo sensibilisante endogène :

Nés du métabolisme cellulaire tels les riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phéomélanine et les porphyrines. Ils sont à l'origine de réaction de photosensibilisation avec production d'espèces réactives d'oxygène (ERO), de radicaux libres et de peroxydes selon des réactions photochimiques. [35]

Les UV ayant une action immunologique : De nombreuses études expérimentales démontrent que les UV (surtout les UVB) ont un effet supprimeur sur le système immunitaire.

Cette photo-immunosuppression est responsable d'une diminution des réactions d'hypersensibilité de contact et d'hypersensibilité retardée, associée à la présence de lymphocytes T supprimeurs spécifiques d'antigènes. Les UVB peuvent induire une immunosuppression locale et systémique. Les mécanismes impliqués dans la photo immunosuppression font intervenir :

- Une action directe sur les cellules de Langerhans épidermiques, les cellules de langerhans IgE+ (UVA1), les mastocytes dermiques.
- L'isomérisation de l'acide urocanique en un dérivé cisurocanique aux propriétés immunosuppressives.
- La production et la libération de cytokines par les cellules épidermiques (tumor necrosis factor, interleukine 1, IL12 et IL10) .
- L'infiltration de l'épiderme par des cellules monocytaires (CD36 +, DR+), cellules présentatrices d'antigènes. Apoptose des lymphocytes T dermiques (induction de l'expression de Fas-ligand sur les lymphocytes T irradiées via l'oxygène singulet).

L'état de tolérance immunitaire induit par les UV s'installe dans les heures qui suivent l'irradiation mais il est réversible (restauration en 3 semaines environ). Il participe à l'éclosion estivale de pathologies cutanées (herpès, pityriasis versicolore) et à l'amélioration de certaines dermatoses (psoriasis,

eczémas). L'effet immunosuppresseur explique l'effet thérapeutique des ultraviolets dans les pathologies inflammatoires.

Les UV ayant aussi une action anti-fibrosantes Les UVA ont une action sur le processus de sclérose cutanée, ils entraînent une diminution du collagène I et III dans le derme, ainsi qu'une stimulation de l'enzyme de dégradation du collagène, la collagénase interstitielle.

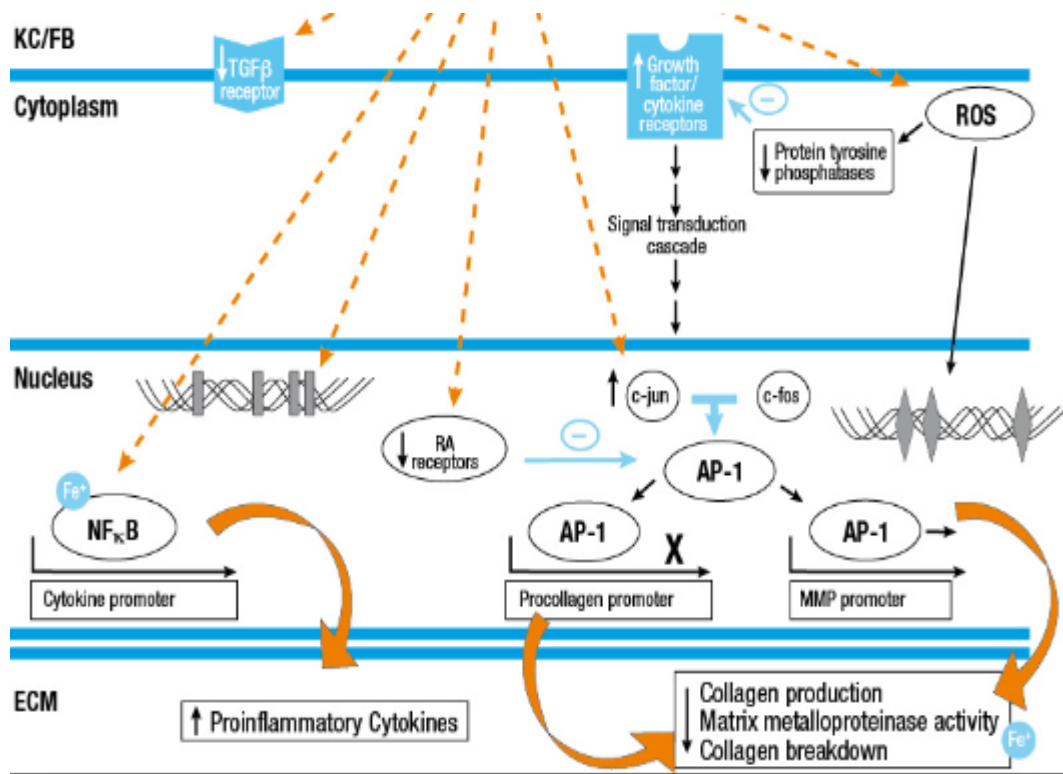


Figure 12 : l'effet des UV sur la peau [45]

## **2. Mécanismes physiopathologique des UV :**

Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu, mais il semblerait que les UV soient responsables de la formation de dimères de pyrimidine au niveau de l'ADN, entraînant une modification du cycle cellulaire et l'arrêt de la croissance des cellules. Les effets immunomodulateurs des rayonnements UVB joueraient également un rôle important. L'UVB à spectre étroit est généralement utilisé pour traiter le psoriasis lorsque plus de 10 % de la surface du corps est concernée.

Il est également utilisé pour soigner le vitiligo, la dermatite atopique et le mycosis fongoïde. La photothérapie UVA-1 agit en stimulant la production de collagénases l'apoptose des lymphocytes T et diminuant le nombre de cellules de Langerhans et de mastocytes dans le derme. Elle est principalement utilisée pour traiter la dermatite atopique, le lymphome cutané à cellules T, certaines maladies sclérosantes de la peau et la mastocytose. [46 - 47]

### **➤ En cas de dermatoses :**

Les UV Leur action est complexe et multiple, mais peut se résumer en trois axes en fonction de type de PT UV (UVA-1, UVB à large spectre, UVB TL01) : un pouvoir anti-inflammatoire, immunosuppresseur et anti-fibrosant.

### **❖ EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE :**

Les UV d'une manière générale inhibent l'expression d'ICAM-1 à la surface des kératinocytes. Selon la longueur d'onde, cette inhibition se fait par des voies différentes.

✓ **Pour les UVA-1** : Ce mécanisme se ferait via l'oxygène singulet et la lipido-peroxydation membranaire. En freinant la production d'ICAM-1, les UV empêchent la liaison du ligand LFA-1 des lymphocytes aux kératinocytes, ce qui empêche le maintien de l'infiltrat inflammatoire dans l'épiderme. D'autre part, ils diminuent la sécrétion de TNF- $\alpha$ , et augmentent la production d'IL10 par les kératinocytes, avec notamment un effet inhibiteur paracrine sur la sécrétion d'IFN- $\gamma$ , et une activation d'une immunité de type Th-2. Enfin, ils seraient les seuls à ne pas induire la production locale (épidermique) de COX-2, à la différence des UVA-2 et UVB, ainsi que du soleil. [48 - 44]

✓ **Pour les UVB** : l'exposition aux UVB provoque la libération de prostaglandines E2 et prostaglandine F2 dans le liquide des bulles de succion (cause ou conséquence de l'érythème) [32]

❖ **Effet immunosuppresseur :**

✓ **Pour les UVA-1** : Les UVA-1 à forte dose diminuent le nombre de cellules de Langerhans et de mastocytes dans le derme, et des cellules de Langerhans IgE+ dans l'épiderme (seulement avec des doses supérieures à 30 J/cm<sup>2</sup> puis dose-dépendant [49-50]. Ils altèrent également les fonctions des cellules de Langerhans : perte de leur dendricité, de leur mobilité, apoptose [51-52]. Ils diminuent également l'infiltrat dermique des cellules mononuclées, dont les éosinophiles activés, et les lymphocytes T CD4+, dans le derme de sujets atopiques, en même temps qu'ils induisent une augmentation des lymphocytes T CD8+ [53]. Enfin, ils induisent l'apoptose des lymphocytes T dermiques.

Le mécanisme impliqué serait une induction de l'expression de Fas-ligand sur les lymphocytes T irradiés via l'oxygène singulet. [54, 55]

✓ **Pour les UVB (TLO1 ; large spectre) :** Les UVB modifient la réponse immunitaire (action sur les lymphocytes T suppresseurs, altération des marqueurs de membrane des cellules de Langerhans et diminution des réactions des hyper sensibilité retardée). Cet effet immunologique peut expliquer l'action sur les eczémas les affections cutanées sous-tendues par un processus immunitaire. [32]

❖ **Effet sur les acides nucléiques**

Les UVB (TLO1, large spectre) induisent la formation de thymine, bloquant la réplication et la transcription, modifiant ainsi le cycle de reproduction cellulaire, cet effet antimitotique peut expliquer au moins en partie l'efficacité des UVB sur le psoriasis. [32]

❖ **ACTION SUR LA FIBROSE :**

Les UVA-1 comme les UVA en général ont montré une action sur le processus de sclérose cutanée. À forte dose (à partir d'environ 500 J/cm<sup>2</sup> cumulés), les UVA-1 entraînent une diminution du collagène I et III dans le derme, ainsi qu'une stimulation de la production de l'enzyme de dégradation tissulaire du collagène, la collagénase interstitielle ou MMP-1 (Métallo Protéinase Matricielle) [56-57]. Ils stimulent également la sécrétion de TNF- $\alpha$  par les fibroblastes, et normalisent le taux de la décorine, qui est un petit dermatane sulfate permettant l'adhésion des fibrilles de collagène. Enfin, ils diminuent l'apoptose des cellules endothéliales, processus qui semble fortement impliqué dans la pathogénie des sclérodermies. [58-59]

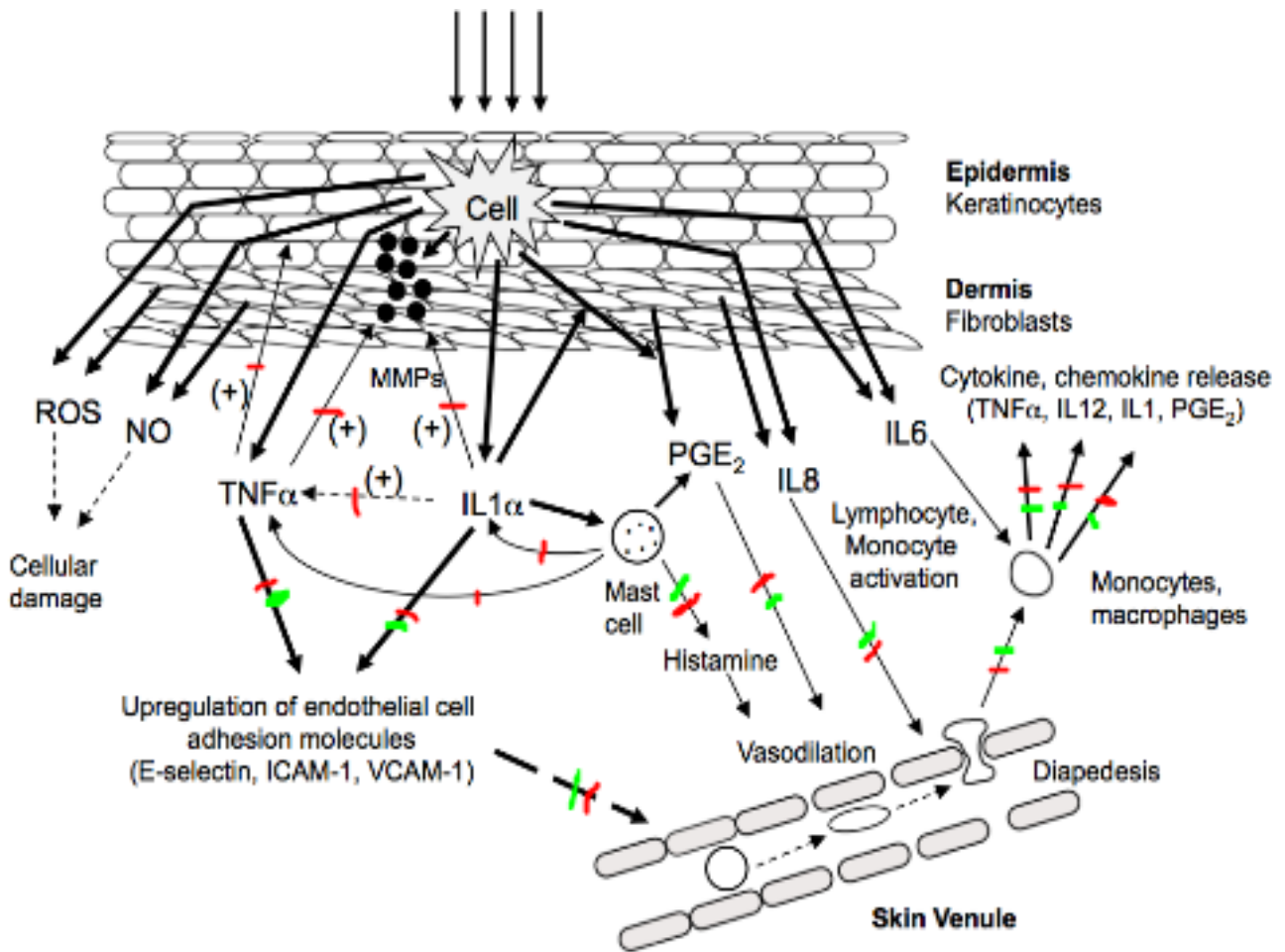


Figure 13 : l'effet anti inflammatoire des UVB ET UVA-1

(- : inhibition, - : activation)

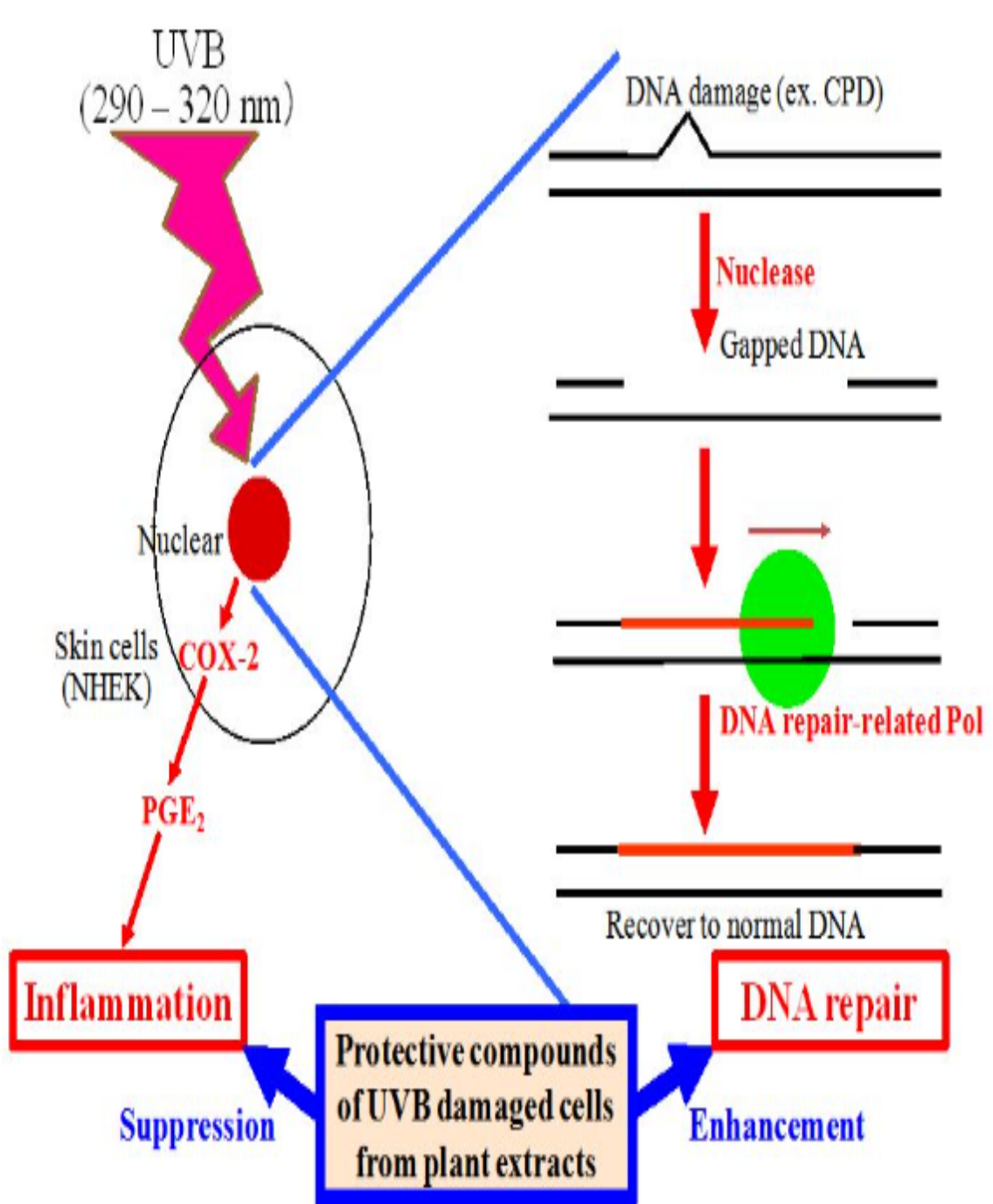


Figure14 : action des UVB sur l'acide nucléique

❖ **Autres effet lors d'exposition à l'UVA-1 :**

Les UVA-1 ont un effet angiogénique en induisant, en synergie avec le TGFβ-1, la production de VEGF par les fibroblastes [59-60]. Ils diminuent la production d'histamine par les mastocytes et les basophiles du derme [61].

Ils induisent également l'apoptose des mastocytes immatures, donc des mastocytes lorsqu'ils sont recrutés en grand nombre à partir des cellules souches sanguines pour des processus prolifératifs tels que les prurits ou les mastocytose [62]. Ils n'auraient par contre pas d'action sur les mastocytes matures du derme.

➤ **En cas d'ictère néonatal :**

La photothérapie est le principal traitement des nouveau-nés avec hyperbilirubinémie. Ce principe thérapeutique a été découvert par hasard plutôt en Angleterre dans les années 1950 et elle est maintenant sans doute le traitement le plus répandu de toute nature (à l'exception des traitements prophylactiques) utilisés chez les nouveau-nés.

L'objectif du traitement est de réduire la concentration de la bilirubine en circulation ou l'empêcher de plus en plus. Photothérapie réalise ceci en utilisant l'énergie de la lumière pour modifier la forme et la structure de la bilirubine, le transformant en molécules qui peuvent être excrétés même lorsque la conjugaison normale est déficiente.

Trois Réactions peuvent se produire lorsque la bilirubine est exposée à la lumière :

✓ **photooxydation** : Dans un premier temps était considéré comme responsable de l'effet bénéfique de la photothérapie. Cependant, bien que la bilirubine est blanchie par l'action de la lumière, le processus est lent et croit maintenant à contribuer que très peu à l'effet thérapeutique de la photothérapie.

✓ **Isomérisation configurationnelle** : Est un processus très rapide qui modifie une partie de la 4Z prédominante, 15Z bilirubine isomères en isomères solubles dans l'eau, dans lequel une ou les deux des liaisons intramoléculaires sont ouvertes (E, Z, Z, E, ou E, E). Chez les nourrissons humains, le 4Z, 15E isomères prédomine, et dans des conditions d'équilibre, l'isomère constitue environ 20 à 25% de la bilirubine en circulation après quelques heures de photothérapie. Cette proportion est pas significativement influencée par l'intensité de la lumière, ni par le caractère de la source de lumière ou de l'utilisation de la «double photothérapie." Les données ont montré que la formation de photoisomers est significative après seulement 15 minutes de photothérapie. Des études plus récentes indiquent que le taux initial d'isomérisation est inversement proportionnel au taux d'hémoglobine.

✓ **Isomérisation structurale** : Consiste en une cyclisation intramoléculaire, ce qui entraîne la formation de lumirubin. Ce procédé est amélioré en augmentant l'intensité de la lumière. Au cours de la photothérapie, lumirubin peut constituer 2-6% de la concentration de bilirubine sérique totale.

[63 ; 64 ; 65]

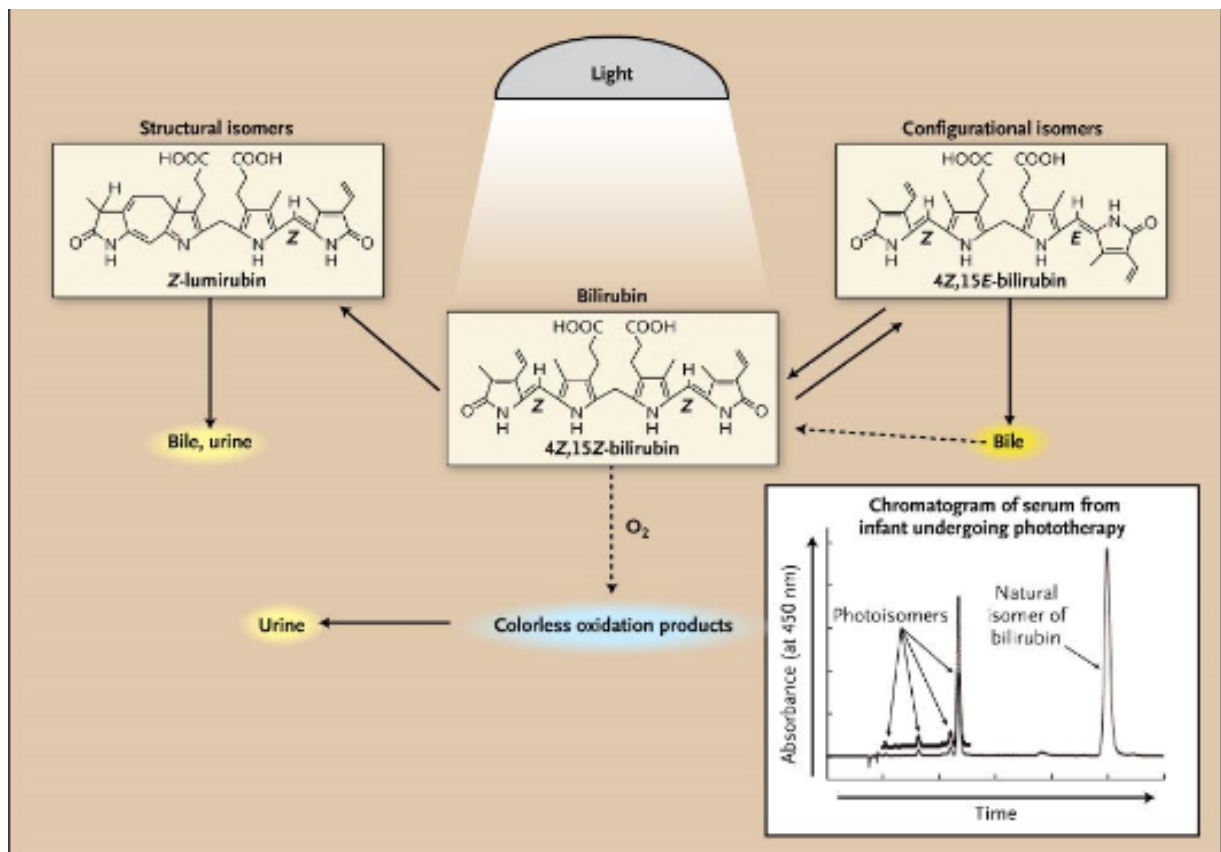


Figure 15 : Mécanisme d'action de la photothérapie en cas hyperbilirubinémie



## **VIII. PHOTOTHERAPIE ET ICTERES NEONATALES :**

### **A- L'ictère néonatal :**

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né expliquent la grande fréquence avec laquelle un ictère survient, à cet âge de la vie. De fait, l'ictère néonatal survient chez environ 65 % à 70 % des nouveau-nés.

Il s'agit d'une coloration jaune de la peau et des muqueuses due à accumulation la bilirubine, et apparaît pour des valeurs de bilirubinémie supérieures à 50-80  $\mu\text{mol/l}$ .

- **Ictère précoce du nouveau-né :** Apparition d'un ictère avant 24 heures de vie
- **Ictère prolongé du nouveau-né :** Ictère persistant à plus de 10-15 jours de vie chez un nouveau-né à terme, eutrophe et persistant au-delà de trois semaines pour le nouveau-né prématuré ou de petit poids.

Le plus souvent, l'ictère néonatal est en rapport avec une hyperbilirubinémie non conjuguée et son évolution est parfaitement bénigne. Parfois, si la bilirubinémie non conjuguée atteint voire dépasse des valeurs très élevées, des risques de complications neurologiques existent.

À l'opposé, les cholestases néonatales sont plus rares et n'exposent pas le nouveau-né à un risque propre ; dans ce cas de figure, seul le diagnostic d'atrésie de voies biliaires est une véritable urgence thérapeutique. [66]

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

Il s'agit d'une manifestation banale au cours de la première semaine de vie, mais qui peut toutefois atteindre dans certains cas une intensité telle qu'elle fait courir le risque de l'ictère nucléaire, une complication de haute gravité, due à la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux.

Il ne se manifeste pas chez les nouveau-nés à terme dont la concentration de bilirubine sanguine totale demeure inférieure à 340  $\mu\text{mol/L}$ , et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 425  $\mu\text{mol/L}$ . Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement.

Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous-estimation fréquente. L'anamnèse reste fondamentale et doit rechercher des situations à risque; telles que des incompatibilités sanguines fœto-maternelles, l'existence d'un contexte évocateur d'une infection fœto-maternelle, la prématurité, les antécédents familiaux d'hémolyse, de traumatisme obstétrical, d'une souffrance fœtale aigue avec acidose, l'utilisation de médicaments, et le jeun prolongé. L'appréciation de la gravité doit être faite aussi sur le plan biologique par la mesure de la concentration de bilirubine. [67 - 68]

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

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

## **1. Epidémiologie :**

### **a. La fréquence :**

L'ictère néonatal est un symptôme qui reste très fréquent puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés et l'étude du CHU Rabat le retrouve chez plus d'un quart des patients hospitalisés [69].

On estime que 60 % des nouveau-nés à terme font une jaunisse et que 2 % atteignent une concentration de BST supérieure à 340  $\mu\text{mol/L}$  [70 -71]. C'est l'ictère à bilirubine libre contrairement aux cholestases néonatales qui reste plus fréquent [72].

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

L'incidence est plus élevée dans l'Est asiatique et chez les Indiens de l'Amérique et basse chez les Afro-Américains.

Elle est estimée à 8.8 % des hospitalisations pendant 2 ans entre 2002 et 2003 dans le CHU HASSAN II de Fès [73].

Une étude qui a été réalisée durant 2 ans entre 2005 et 2006 dans le service de néonatalogie du CHU Mohammed VI de Marrakech, étude de 363 cas ont présentés l'ictère sur 1439 soit 25.2 % des cas hospitalisés. Ils ont été hospitalisés soit pour un ictère cutanéomuqueux soit pour un autre problème de santé et qui ont présenté l'ictère au cours de leurs hospitalisations.

Elle est de 6,5 % dans le département de pédiatrie de l'hôpital Nehru lors d'une étude incluant 551 nouveau-nés entre 1994 et 1995 [74].

Les Grecs vivant en Grèce ont une incidence plus élevée que celles d'origine grecque vivant en dehors de la Grèce. L'incidence est plus élevée dans les populations vivantes à haute altitude. Un taux d'incidence aux Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 ictères pour 1000 naissances vivantes ( $B > 350 \text{ umol/l}$ ) [75].

Au Danemark, en 2000-2001, une incidence de 25 pour 100 000 naissances était notée pour des ictères sévères au-delà de  $385 \text{ umol/l}$  [76].

Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des  $B > 350 \text{ umol/l}$ , de 1,5 pour 1000 naissances des  $B > 430 \text{ umol/l}$  et de 10 pour 100 000 naissances pour des  $B > 500 \text{ umol/l}$  [77].

De nombreux progrès tels qu'un meilleur suivi des grossesses et donc du dépistage de l'allo-immunisation rhésus ou l'amélioration des appareils de photothérapie ont fait croire que l'ictère nucléaire était une pathologie du passé. Mais récemment des publications anglo-saxons ont rapporté un nombre croissant d'ictères nucléaires, y compris chez le nouveau-né à terme. [78-79]

Les raisons en sont probablement multiples, mais la principale semble être la généralisation des sorties très précoces avant 48 heures voir 24 heures sans réseau de soins corrects à domicile.

D'autant plus que la prise en charge de l'ictère chez le nouveau-né à terme est loin d'être univoque entre les équipes comme le montre une étude de Hansen en 1996 [80].

Incidence de l'ictère nucléaire et des HB sévères La plupart des études d'incidence reposent sur des registres de cas rapportés avec des définitions parfois différentes.

En Grande-Bretagne une incidence de 7,1/100 000 cas d'HB libre  $\geq 510$   $\mu\text{mol/l}$  est rapportée. Au Danemark un taux de 45/100 000 est retrouvé pour les NN présentant un taux de bilirubine totale  $\geq 450$   $\mu\text{mol/l}$ . Dans ces deux études, le taux d'ictère nucléaire est proche de 1/100 000 NN [81-82].

Au Canada, on retrouve une incidence d'encéphalopathie aiguë de 1/49 000 et d'ictère nucléaire de 1/43 000. Aux États-Unis, 98/119 NN (82 %) présentant un ictère nucléaire avait une bilirubinémie totale  $\geq 513$   $\mu\text{mol/l}$ .

Des données du Centre national de référence en hématologie périnatale (CNRHP) regroupant 283 cas (allo-immunisations Rh et Kell exclues) permettent d'estimer l'incidence des bilirubinémies  $\geq 340$   $\mu\text{mol/l}$  et  $\geq 425$   $\mu\text{mol/l}$  à respectivement 37/100 000 et 8/100 000 en Île-de-France.

L'analyse rétrospective des registres d'ictères nucléaires a permis d'identifier des facteurs de risque pour la survenue d'ictère sévère : âge gestationnel  $\leq 37$  SA, sexe masculin, sortie précoce de maternité avec un taux de

bilirubine (ou bilirubine transcutanée) précédant la sortie en zone de risque des courbes prédictives (normogramme), allaitement maternel exclusif mal initié avec perte de poids, allo-immunisation ou incompatibilité de groupe ABO, déficit en G6PD, origine est-asiatique, céphalhématome [83-84].

Pour les NN avec taux  $\geq 340 \mu\text{mol/l}$  le CNRHP retrouve une incompatibilité ABO dans 36 % des cas, un déficit en G6PD (19 %), un allaitement difficile associé à une prématurité tardive et/ou un hématome dans 35 % des cas. En fonction de la date de survenue de l'ictère, les incompatibilités ABO représentent 65 % des étiologies pour un âge  $\leq J3$  alors qu'au-delà, hématomes, allaitement difficile ou AG  $\leq 37$  SA sont retrouvés dans plus de la moitié des cas. [85]

#### **b.Sexe :**

L'ictère touche plus fréquemment les garçons que les filles. Et plusieurs auteurs le considèrent comme un facteur de risque.

La relation entre le sexe et l'hyperbilirubinémie néonatale a été soulignée par ShaiLin et Coll. Il a noté l'importance du sexe masculin chez les nouveau-nés ictériques. Cependant il n'a donné aucune explication à cette constatation. Cette prédominance masculine a été signalée par de nombreux auteurs, ANZOOR A. Arif trouve 50,4 % de garçons au Pakistan, TadY M.B. 51 % des nouveau nées sont des garçons en Zaïre. [86-87-88]

Une étude qui a été réalisée au chu Marrakech entre 2005-2006 sur 363 montre que 209 des nouveaux nées ictériques sont des garçons pour 152 des filles soit 57,5%des garçons ictériques pour 41, 9%des filles ictériques. [89]

## **2. Métabolisme de la bilirubine :**

### **a. Le métabolisme normal de la bilirubine :**

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème contenu dans l'hémoglobine et les hémoprotéines. Cette transformation de l'hème résulte de réactions enzymatiques mettant principalement en jeu l'hème oxygénase et la bilirubine réductase.

La bilirubine est un pigment hydrophobe, toxique, qui circule dans le sang sous forme liée à l'albumine. La fraction non conjuguée et non liée à l'albumine est potentiellement neurotoxique.

Le métabolisme de la bilirubine se déroule en trois étapes : étape pré-hépatique (**synthèse**), étape hépatique (**conjugaison**), étape post hépatique (**élimination**).

Les particularités du métabolisme de la bilirubine au début de la vie extra-utérine expliquent la fréquence des hyperbilirubinémies néonatales :

- la production de la bilirubine dans les premiers jours de la vie est abondante : 8.5 mg/kg/24h, soit deux à trois fois plus que l'adulte.
- le système d'épuration est transitoirement insuffisant : diminution de la captation et de la conjugaison dans les hépatocytes.
- le cycle entéro-hépatique de la bilirubine est augmenté.
- dans le système réticulo-endothélial, l'hème provient de la dégradation des globules rouges (80%) mais aussi des cytochromes (20%).

L'hème est ensuite transformé en biliverdine grâce à l'hème oxygénase puis en bilirubine grâce à une réductase. L'hème- oxygénase peut être induite par le stress oxydatif post-hypoxique, les toxines bactériennes, l'hyperinsulinisme, ou le jeûne. La bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire [90-91-92].

La molécule de bilirubine non conjuguée circule dans le sang (non liée à l'albumine), pour la plus grande part, liée à l'albumine dans une proportion équimoléculaire.

Cette liaison obéit à des lois physiques qui définissent l'affinité de l'albumine pour la bilirubine sur son site de liaison qui ne lui est pas spécifique. D'autres molécules peuvent entrer en compétition et se fixer sur ce même site, en déplaçant la bilirubine si leur coefficient d'affinité est plus grand. Il en est ainsi des sulfamides, des salicylés, des acides gras non estérifiés et de l'hème.

De faibles fractions de bilirubine sont liées aux  $\beta$ -lipoprotéines, aux  $\alpha$ -globulines, et des concentrations encore plus faibles sont en solution libre sous forme d'un anion diffusible.

Lorsque des molécules à forte affinité pour le site de liaison déplacent la bilirubine de l'albumine, la concentration de sa forme libre augmente et devient disponible pour sa diffusion dans les tissus, et en particulier au niveau de la barrière hémato-encéphalique [93-94].

Une partie de cette forme libre pourra se fixer sur des sites cutanés ; la partie restante est la seule toxique pour l'organisme.

Dans le foie ; la bilirubine est capté au pôle vasculaire de l'hépatocyte ; deux protéines transportent la bilirubine qui vient de perdre sa liaison avec l'albumine, vers l'hépatocyte [92].

Dans les hépatocytes la bilirubine est conjuguée avec l'acide glycuronique pour former des mono ou des diglycuroniques solubles dans l'eau et excrétables dans la bile. Cette conjugaison est catalysée par l'uridine-diphosphate-glycuronyltransférase (UDPGT).

L'expression de cette enzyme est modulée par le développement et inductible par différentes substances dont l'alcool, l'héroïne et le phénobarbital. A la naissance, son activité est de l'ordre de 1% de celle de l'adulte qui n'est atteinte que vers 14 semaines post-natales.

L'accroissement post-natal de l'expression de l'UDPGT est indépendant de l'âge gestationnel. L'hypoxie est susceptible de diminuer cette activité enzymatique, qui est, de plus, saturable si l'hémolyse est accrue.

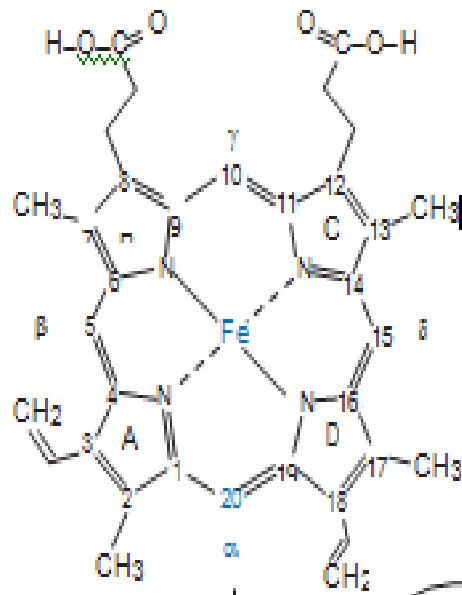
La bilirubine parvient au pôle biliaire de l'hépatocyte, passe dans la voie biliaire puis le duodénum.

Dans l'intestin, la bilirubine conjuguée va se transformer en urobilinogène, et en stercobilinogène puis stercobiline qui colore les selles [90-93].

On comprend alors que dans ces conditions néonatales, une hémolyse exagérée aboutit à une accumulation intense de bilirubine avec ses risques de toxicité.

HEME

1



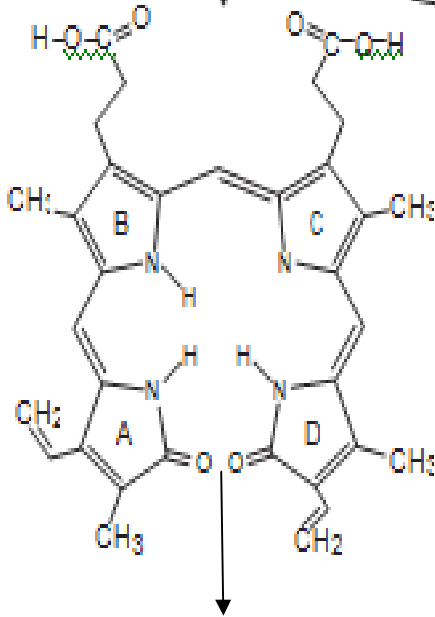
Heme oxygenase

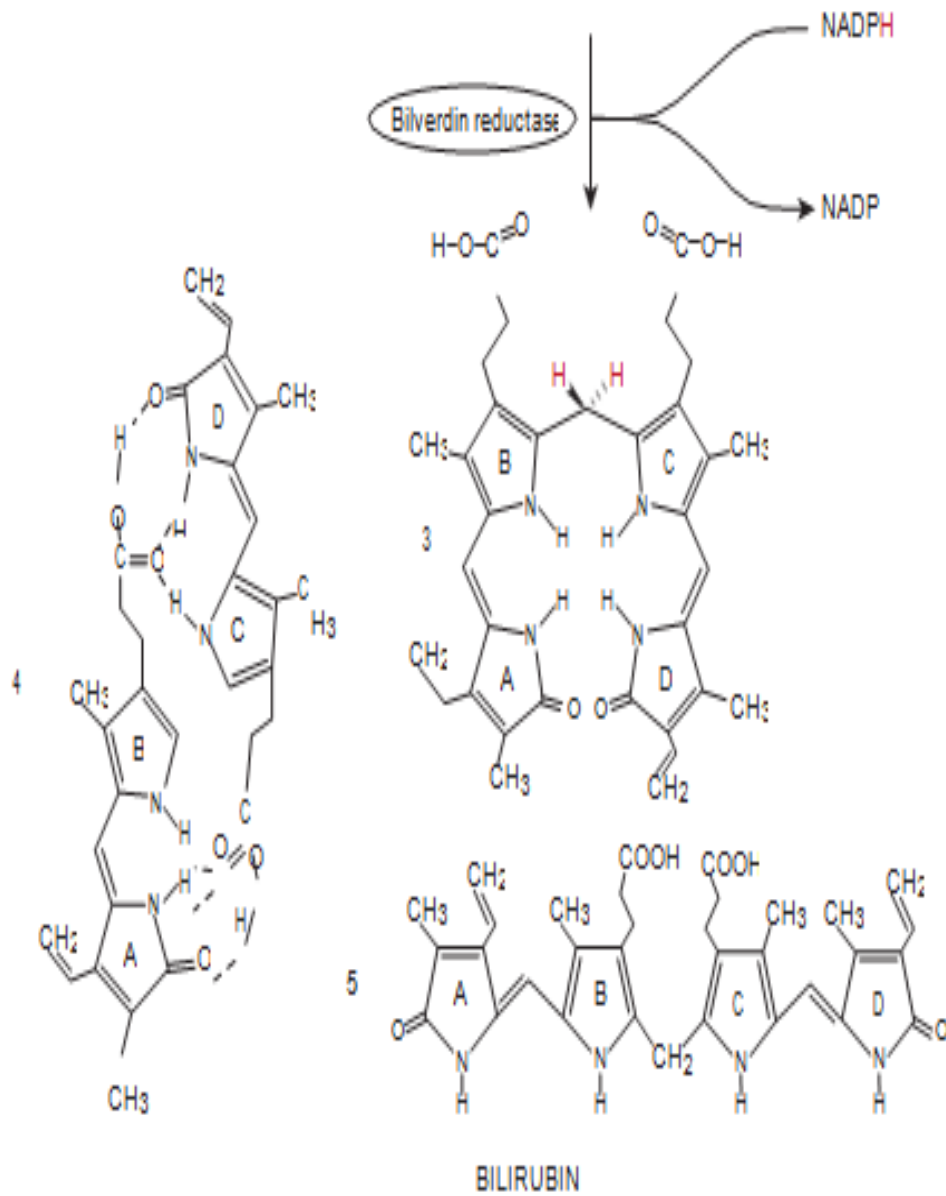
NADPH + O<sub>2</sub>

CO + Fe + NADP + H<sub>2</sub>O

BILIVERDIN

2





**Figure 16 : Les structures chimiques représentant la conversion de l'hème en bilirubine.**

From Gourley GR: Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: Liver disease in children, ed 3, New York, 2007, Cambridge University Press.)

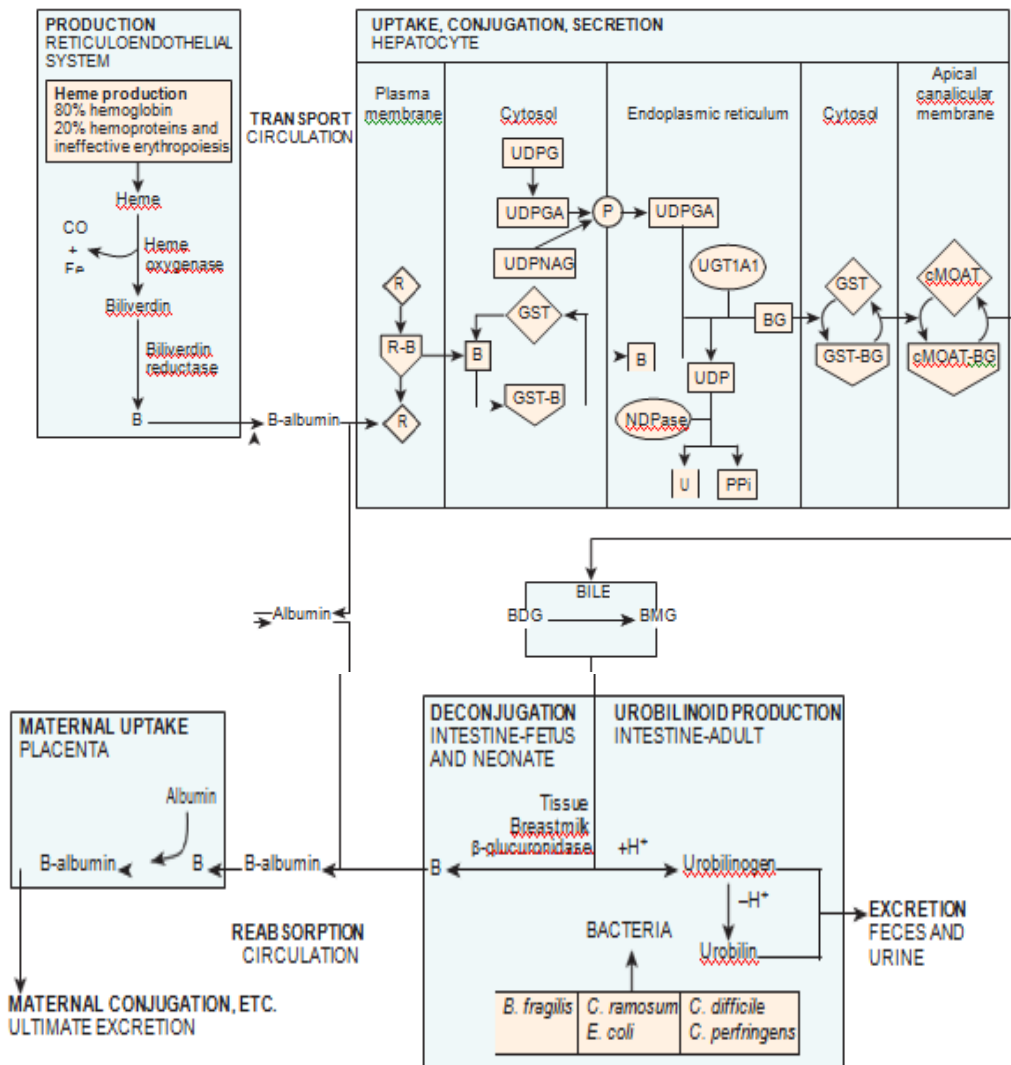


Figure17: métabolisme de la bilirubine (1)

(From Gourley GR: Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors: Liver disease in children, ed 3, New York, 2007, Cambridge University Press.)

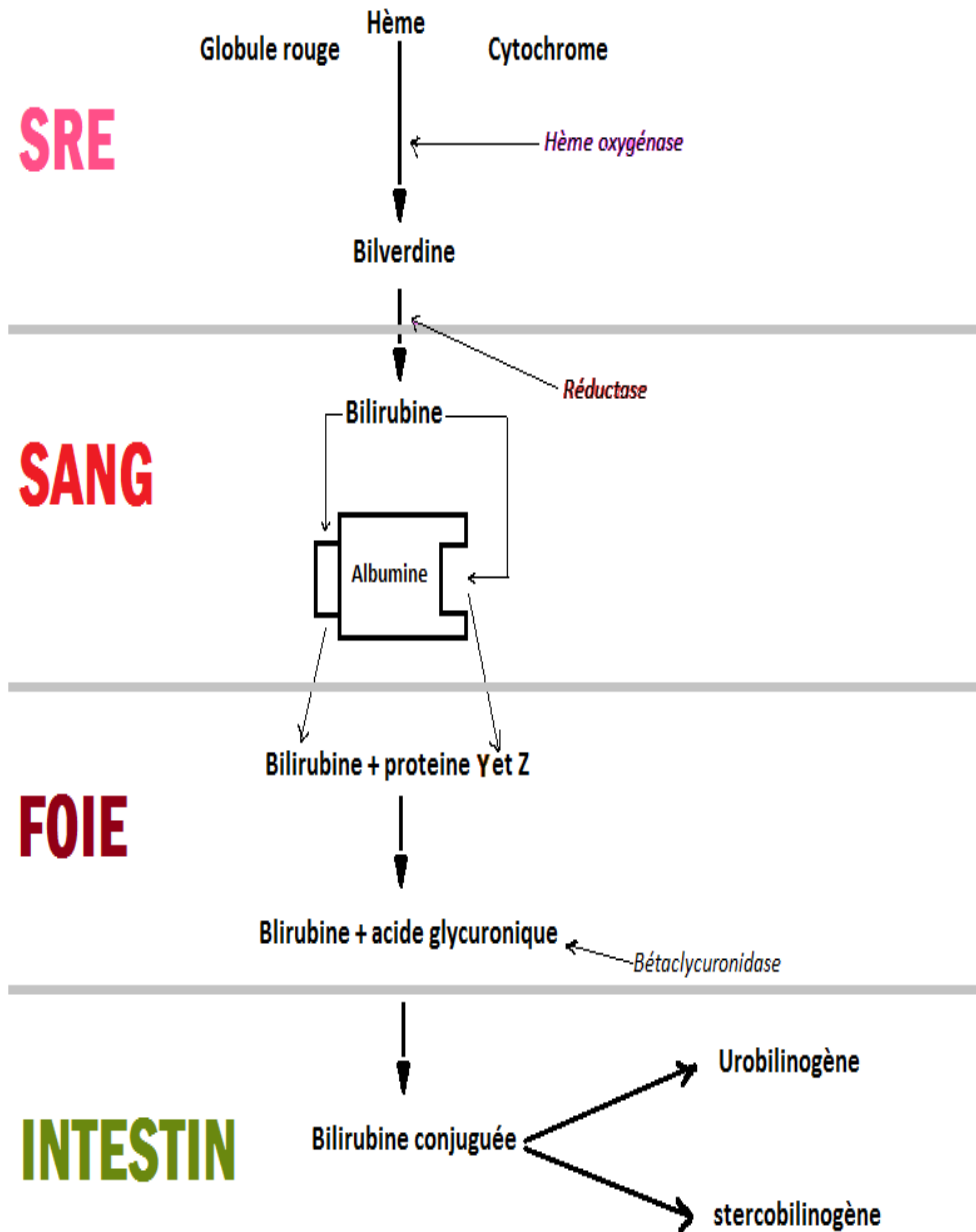


Figure 18 : métabolisme de la bilirubine (2)

**b. Les particularités des mécanismes de la toxicité de la bilirubine chez le nouveau-né :**

Bien que le mécanisme final de la toxicité de la bilirubine sur le cerveau du nouveau-né reste à découvrir, une constellation de facteurs concourt au débordement des mécanismes qui chez le sujet mature, protègent l'organisme des excès de bilirubine libre.

Le risque est la survenue de mort neuronal ce qui justifie toute la stratégie diagnostique et thérapeutique déployée pour prévenir l'ictère nucléaire [91-95].

On considère, classiquement, que le complexe moléculaire albumine-bilirubine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique [96].

Or le principe de cette imperméabilité est mis en doute par des constats anatomopathologiques et par l'observation en cas d'hyperbilirubinémie de signes neurologiques et de signes électrophysiologiques réversibles.

La découverte d'une glycoprotéine-P, pompe d'efflux des substances lipophiles, dont la bilirubine, dans la membrane des cellules endothéliales et des astrocytes des capillaires cérébraux, donne une nouvelle vision fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique.

Elle aurait pour rôle de faciliter la remise en circulation systématique de la bilirubine cérébrale.

La vulnérabilité du cerveau du nouveau-né pourrait, en partie, être liée à un déficit de cette glycoprotéine dont l'expression dépend de la maturation et pourrait être altérée par l'hypoxie et par de fortes concentrations de

bilirubine. La glycoprotéine-P est exprimée également au niveau des entérocytes, et son déficit pourrait être la cause d'une réabsorption accrue de bilirubine au niveau intestinal.

L'ouverture de la barrière par un mécanisme hyperosmolaire entraîne une augmentation de la bilirubine cérébrale [93-97].

Longtemps hypothétique, une bilirubine oxydase neuronale et astrocytaire, dont l'existence est démontrée chez l'animal, compléterait les mécanismes de protection cérébrale. L'activité de cette enzyme, située dans la membrane interne des mitochondries est dépendante de son degré de maturation, et d'expression. Elle est inhibée par l'hypoxie, elle assure une clairance de la bilirubine cérébrale. Son activité augmente avec l'âge postnatal.

A ce jour, la bilirubine oxydase n'est pas identifiée avec certitude chez l'être humain. Il pourrait s'agir d'une malatedéshydrogénase, d'une monoamine oxydase ou d'un cytochrome oxydase. La localisation de cette enzyme sur la membrane interne de la mitochondrie est à rapprocher de l'inhibition par la bilirubine du métabolisme énergétique à ce niveau [93].

L'altération de ces différents mécanismes explique la redoutable complication de l'allo-immunisation fœto-maternelle qui est l'ictère nucléaire. [98]

### **3. Aspects cliniques :**

La présence de l'ictère peut être déterminée en examinant le nouveau né dans une pièce bien éclairée, pour révéler la couleur de la peau et des tissus sous-cutanés. L'ictère néonatal cutané n'est pas perceptible à un taux sérique de bilirubine en dessous de 40 mg / L (68  $\mu$ mol par L).

L'augmentation du taux de la bilirubine est accompagnée de la progression céphalocaudale de l'ictère en commençant par la face, le tronc puis les extrémités et enfin les paumes et les plantes. Le total des taux sériques de bilirubine peut être estimé cliniquement par le degré de l'extension caudale de l'ictère :

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

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

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

[99-100]

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

- Signes cliniques (pâleur, apathie, léthargie, fatigue lors des repas, vomissements, fièvre, urine sombre ou selles claires).
- Ictère cliniquement important (=ictère sévère avec couleur ictérique des téguments présente aux membres inférieurs).
- Ictère chez un prématuré.
- Présence des facteurs de risque ou antécédents pathologiques.
- Ictère précoce (= couleur ictérique de la peau manifeste durant les premières 24 heures de vie).
- Ictère prolongé (=après le 14ème jour de vie). [101]

#### **4. Diagnostic clinique :**

##### **➤ Interrogatoire**

L'interrogatoire porte sur six éléments principaux :

• **la date d'apparition de l'ictère** : précoce avant 12 heure chez le nouveau-né prématuré ou 24 heure chez le nouveau-né à terme, signant un ictère pathologique

• **la durée totale de l'ictère** : prolongation anormale au-delà de la 1semaine de vie chez le nouveau-né à terme et de la2 semaine de vie chez l'enfant prématuré

• **les antécédents** : recherche de facteurs de risque d'immunisation maternelle par contact avec des produits sanguins non compatibles (au cours d'avortements ou par des transfusions sanguines) ; L'incompatibilité fœto-maternelle reste une étiologie fréquente de l'ictère, et de nombreuses femmes enceintes ne connaissent pas leurs groupages sanguins ce qui montre que dans la majorité des cas l'immunisation n'est connue qu'aux stades d'accidents néonataux. Présence d'un ictère dans la fratrie

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

- La fièvre au troisième trimestre, qui constitue un argument anamnestique capital pour la prévention et la détection de l'infection bactérienne materno-fœtale. La fièvre est une véritable urgence et doit faire rechercher son étiologie afin de la traiter et d'éviter par conséquent les accouchements

Prématurés et la naissance d'un nouveau-né gravement infecté.

- L'infection génitale : toute modification de leucorrhées en fin de grossesse doit faire pratiquer un prélèvement à la recherche d'un germe pathogène.

- L'infection urinaire : représente aussi un facteur important et fréquent dans l'anamnèse infectieuse. Colasson accusait l'infection urinaire maternelle d'être à l'origine d'un quart de sépsis néonatal à colibacilles.

- Rupture prématurée des membranes : constitue un facteur de risque de l'infection materno-foetale au-delà de 12 heures.

- Liquide amniotique fétide : il traduit une infection bactérienne. D'autres facteurs à rechercher, notamment le niveau socio-économique défavorisé, l'accouchement à domicile, le non respect de l'asepsie, l'application des manœuvres instrumentales causant une porte d'entrée infectieuse, et la prématurité.

- **le retentissement de l'ictère sur l'état général de l'enfant** :  
courbe pondérale, troubles digestifs
- **le mode d'alimentation du nouveau-né [101-102-103-104]**

➤ **Diagnostic clinique :**

Cliniquement, le diagnostic d'ictère est évident mais il ne faut pas se fier au seul examen clinique pour en apprécier l'intensité car, en règle générale, l'œil humain sous-estime, parfois de façon importante, l'intensité et la sévérité d'un ictère cutanéomuqueux [105].

Quelques gestes cliniques doivent impérativement être faits très rapidement : palpation du foie pour en apprécier la consistance et le volume, noter la couleur des selles et la couleur des urines. Il est impératif de rechercher des signes d'infection, des signes d'hémolyse (pâleur).

Systématiquement, des signes de retentissement neurologique doivent être recherchés (se méfier d'un nouveau-né ictérique qui est hypertonique) Il faut rechercher les situations à risque d'ictère néonatal que sont les incompatibilités sanguines fœto-maternelles et l'infection materno-fœtale.

Il faut également bien noter le mode d'alimentation de l'enfant et se souvenir que tout ictère débutant avant la 24e heure de vie est, par définition, pathologique.

L'usage d'un bilirubinomètre transcutané aide au dépistage de l'ictère et au suivi de l'évolution. Il faut prendre soin de calibrer soigneusement l'appareil et se souvenir que les mesures effectuées par bilirubinométrie transcutanée surestiment l'intensité de l'ictère chez les enfants à peau pigmentée. [106]



**Figure 19 : aspect un nouveau -né ictérique**

## **5. Diagnostic biologique :**

L'évaluation biologique de l'ictère s'impose dans les cas suivants [107]

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

Des examens complémentaires simples sont indispensables :

➤ Le dosage de la bilirubine plasmatique totale et libre, nécessaire et initialement suffisant. Quand le taux de bilirubine est très élevé, il est à compléter par le dosage de la bilirubine non liée à l'albumine (BNL) ou de la bilirubine intra-érythrocytaire (BIE), qui renseignent sur le risque de diffusion tissulaire de la bilirubine en excès

- Le dosage des protides sanguins totaux et, si possible, de l'albuminémie ;
- Les groupes sanguins de la mère et de l'enfant avec recherche d'agglutinines irrégulières
- Le test de Coombs direct chez l'enfant
- L'hémogramme chez l'enfant recherchant polyglobulie ou anémie en raison d'une hémolyse. [104]

**a- Dosage de la bilirubine :**

- **Bilirubine transcutanée :**

Le recours à un Bilirubinomètre transcutané est recommandé en première intention en cas d'ictère clinique, dans le but d'éviter un prélèvement sanguin, une valeur pathologique doit cependant faire pratiquer un dosage de la bilirubinémie.

Deux appareils sont disponibles sur le marché :

- Minolta JM 101 et 102, utilisant deux longueurs d'ondes. Sont les premiers modèles, ils donnaient un index plus ou moins bien corrélé au taux de bilirubinémie et ne permettaient pas un dépistage fiable chez les nouveau-nés de race noire.
- Bilitchek, utilisant plusieurs longueurs d'ondes. Le Bilitchek semble fournir des résultats mieux corrélés avec les dosages sanguins, du fait que les résultats ne sont pas affectés par des variables telles que la pigmentation cutanée, le poids de naissance, l'âge gestationnel et l'âge post-natal.

Bilimed®, Medick SA France est un nouveau modèle qui permet de pallier cet inconvénient car la mesure aussi fiable que celle du Bilicheck® se fait sans contact direct, donc sans consommable et sans faute d'asepsie. (existé au niveau de la France). [108-109]



**Figure20 : dosage de bilirubine transcutanée**



**Figure21 : Bilirubinomètre Bilicheck**



**Figure22 : Bilirubinomètre JM-103**

- **Dosage de bilirubine plasmatique :**

Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour diagnostiquer l'ictère et sa sévérité et sur lequel repose la décision thérapeutique. On dit qu'il y'a une hyperbilirubinémie libre pathologique lorsque le taux est Supérieur à 10% du poids du corps pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500 et Supérieur à 250 mmol/l pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500. A côté du dosage du taux total de la bilirubine, celui de la bilirubine non liée à l'albumine par une technique à la peroxydase; on peut ainsi juger de la sévérité de l'hypérbilirubinémie et discuter l'administration de l'albumine.

Il faut cependant savoir que plusieurs facteurs sont susceptibles d'augmenter le taux de bilirubine libre comme l'hypoalbuminémie, l'acidose, l'hypoxie, l'hypothermie, et certains antibiotiques comme l'oxaciline et la gentamycine. [110]

- b- Test de coombs direct:**

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

Ce test a une valeur diagnostique fondamentale: il affirme l'incompatibilité fœto-maternelle rhésus.

La négativité habituelle de ce test est expliquée par des sites antigéniques réactionnaires peu nombreux et situés à de grandes distances les uns des autres fixant ainsi peu d'anticorps Immunoglobulines G. [110]

**c- Test de coombs indirect:**

Il consiste à mettre des globules rouges rhésus positif, en contact avec le sérum de la mère rhésus négatif. Si la mère est immunisée, les globules rouges rhésus positif se chargent en anticorps. La réaction est révélée par une agglutination en présence d'un sérum antiglobuline. [70]

**d- Hémogramme :**

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

Il est important, dans les incompatibilités foëto-maternelle ABO, de vérifier la numération formule sanguine à l'âge de 1 mois car c'est à cette époque que l'anémie peut atteindre son maximum [72].

**e-C-Réactive Protéine :**

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

**f-D 'autres examens sanguins :**

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

- ECBU
- Sérologies

- Ponction lombaire
- Hémocultures
- Albuminémie
- Fonctions hypophysaires

Pour le complément de la prise en charge diagnostic il faut compléter par un bilan radiologique :

- Radiographie thoraco-abdominale
- Echographie abdominale

#### **6. Diagnostic étiologique :**

Les hyperbilirubinémies non conjuguées sont les plus fréquentes au cours de la période néonatale. On peut les séparer en ictère précoce et ictère prolongé.

Chez le nouveau-né à terme, un ictère est dit: prolongé lorsqu'il persiste au-delà du 10ème jour de vie.

#### **6.1- ictères néonatales non choléstatiques**

##### **a. Ictère précoce :**

##### **a.1-L'infection néonatale :**

L'infection néonatale constitue une cause principale de l'ictère précoce. Ce sont les signes cliniques d'infection qui sont au premier plan: ils doivent systématiquement être recherchés et toute suspicion d'infection néonatale doit être traitée [111].

## **a.2-Ictères liés aux hémolyses néonatales :**

### **a.2.1- Les incompatibilités fœto-maternelles :**

L'ictère est, dans ces situations, souvent précoce, débutant avant la 24e heure. Cliniquement, on note une hépato splénomégalie, une pâleur, une aggravation parfois rapide de l'ictère. Les selles sont de coloration normale, les urines sont habituellement claires, à l'exception des nouveau-nés ayant une hémolyse brutale.

Biologiquement, on note une anémie, une érythroblastose, une hyperréticulocytose. Dans ces situations, le risque d'ictère grave avec atteinte neurologique (ictère nucléaire) est relativement important.

Des travaux se sont intéressés au devenir des ictères néonataux sévères et ont proposé des explications pour la survenue d'un ictère nucléaire [112- 113].

Les incompatibilités sanguines fœto-maternelles doivent être évoquées en premier lieu. L'incompatibilité Rhésus est de plus en plus rarement rencontrée : le test de Coombs est positif, de type IgG, l'ictère est intense et le risque important en l'absence de traitement. La prévention est le traitement de choix, qui doit être proposée à toute femme Rhésus négatif par administration systématique de gammaglobulines anti D dans les 48 heures qui suivent un accouchement ou quelque geste que ce soit lors d'une grossesse (amniocentèse, biopsie de trophoblaste, etc.).

Les autres hémolyses sont maintenant plus fréquentes et il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité dans le système ABO, la mère étant de groupe O et le nouveau-né de groupe A ou B. Dans cette situation, l'hémolyse peut se

manifester dès le nouveau-né premier né. Elle est moins sévère et moins précoce que l'hémolyse rencontrée au cours de l'incompatibilité Rhésus. Le test de Coombs est souvent négatif. L'enfant doit impérativement être revu à l'âge de 1 mois car c'est à cet âge de la vie que l'anémie atteint son maximum. [114]

#### **a.2.2- Les hémolyses constitutionnelles :**

Les hémolyses constitutionnelles, et tout particulièrement les enzymopathies du globule rouge (déficit en G6 PD) et les maladies de la membrane du globule rouge (sphérocytose héréditaire) peuvent se révéler en période néonatale.

Le déficit en G6 PD est fréquent et son diagnostic doit être évoqué chez tous les nouveau-nés ictériques d'origine africaine ou dont les familles sont originaires du bassin méditerranéen.

La sphérocytose héréditaire peut donner des signes cliniques et biologiques identiques mais l'origine géographique des familles est différente (familles caucasiennes).

Le diagnostic de maladie de la membrane du globule rouge, et tout particulièrement d'une sphérocytose héréditaire, peut être fait devant l'existence d'antécédents familiaux (faire systématiquement un arbre généalogique) et par l'étude des globules rouges de l'enfant et/ou de ses parents en érythrocytométrie.

L'association d'une enzymopathie ou d'une sphérocytose héréditaire à une maladie de Gilbert rend le risque de survenue d'un ictère encore plus important et, si l'ictère survient, son intensité est habituellement plus marquée et sa durée plus prolongée.

Les hémoglobinopathies (drépanocytose, thalassémie) ne se révèlent habituellement pas chez le nouveau-né et ne sont pas, à cette période de la vie, à l'origine d'une hyperbilirubinémie non conjuguée. [114]

**a.3-La prématurité :**

Un accouchement avant le terme < 37SA entraîne un ictère précoce cette ictère et en rapport avec la polyglobulie.

**a.4-Ictère simple :**

C'est le plus fréquent. Il touche 30 % à 50 % des enfants normaux. Il apparaît au 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> jour de vie, reste isolé, est d'intensité modérée. Il disparaît vers le 5<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> jour de vie. Il peut durer plus longtemps et être plus marqué chez le nouveau-né prématuré. [114]

**a.5-I'ctère au jeun :**

On observe fréquemment une association entre un ictère précoce et un allaitement au sein mal conduit entraînant rapidement une perte de poids de 8 à 12% à la première semaine.

Il s'agit d'une exacerbation de l'ictère physiologique favorisée par le retard de la mise au sein avec des tétées trop espacées les trois premiers jours de la vie. Le mécanisme est le jeun accentué par l'augmentation de la réabsorption intestinale de la bilirubine sous l'effet mécanique du ralentissement du transit intestinal et de l'évacuation du méconium riche en bilirubine.

L'analyse des cas de l'ictère nucléaire suggère dans un grand nombre d'observations le rôle de ce trouble fonctionnel transitoire dans la genèse de l'hyperbilirubinémie néonatale sévère. La régression de l'ictère est franche en un ou deux jours sous l'effet de l'augmentation de la fréquence et du volume des tétées ou d'une supplémentation lactée transitoire [107].

**b. l'ictère prolongé :**

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

**b.1- les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine :**

Une hémolyse néonatale sévère peut durer au-delà du 10<sup>ème</sup> jour de vie et être à l'origine d'un ictère. Il en est de même pour la résorption de céphalhématomes ou d'hématomes liés à un traumatisme obstétrical: dans ces situations, un ictère prolongé n'est pas exceptionnel. [107]

**b.2-les ictères liés à un déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine :**

Dans cette catégorie, il faut ranger l'ictère au lait de mère et l'hypothyroïdie congénitale.

**b.2.1-L'ictère au lait de mère :**

Survient chez environ 2 à 3 % des nouveau-nés allaités. Il apparaît vers le 5 ou 6<sup>ème</sup> jour de vie où prolonge un ictère simple.

Il s'agit d'un ictère modéré et totalement isolé, tant cliniquement que biologiquement. L'ictère persiste plusieurs semaines, tant que le nouveau-né est nourri par sa mère. Il disparaît en quelques jours si l'allaitement est interrompu.

Les pratiques anciennes faites du chauffage du lait maternel à 56° C pendant 10 minutes doivent être abandonnées.

En effet, le caractère totalement bénin de l'ictère au lait de mère doit faire préférer la poursuite de l'allaitement une fois le diagnostic établi avec certitude, à toute mesure thérapeutique sans intérêt.

Cet ictère survient d'autant plus volontiers que la mère a eu une montée laiteuse précoce et abondante. Il semblerait que cette montée laiteuse précoce et abondante pourrait favoriser la présence, au sein du lait, de grandes quantités de lipoprotéines lipases, à l'origine d'une libération accrue d'acides gras: ces derniers seraient capables, *in vivo*, d'inhiber la glucuro-conjugaison de la bilirubine [115-116].

#### **b.2.2-L'hypothyroïdie congénitale :**

Hypothyroïdie congénitale à une incidence d'environ 1 nouveau-né sur 4000 en France, et elle est dépistée systématiquement chez tout nouveau-né. L'ictère néonatal prolongé à bilirubine non conjuguée fait partie des signes classiques de la maladie. Cela étant, il est rarement isolé et d'autres signes d'hypothyroïdie sont habituellement notés (bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit).

Une fois le diagnostic posé, l'ictère disparaît quelques jours après la mise en œuvre du traitement hormonal substitutif. Et il pourrait être lié à un retard de maturation de l'activité de la BGT [114-117].

### **b.3-Les ictères liés à un déficit constitutionnel et permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine :**

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

#### **b.3.1-La maladie de Gilbert :**

La maladie de Gilbert est très fréquente, totalement bénigne. Elle est liée à un déficit partiel de l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase. Son incidence clinique est évaluée entre 5 % et 8 % de la population. Il semble établi que la maladie de Gilbert ne peut, à elle seule, être à l'origine d'un ictère néonatal.

En revanche, elle joue un rôle important de cofacteur en accélérant le développement de l'ictère néonatal chez le nouveau-né à terme, en favorisant la persistance de l'ictère au-delà des délais habituels, en augmentant le risque d'ictère intense chez un nouveau-né ayant une hémolyse constitutionnelle.

Le diagnostic moléculaire de la maladie de Gilbert est disponible au laboratoire depuis plusieurs années (il peut se faire sur 0,5 à 1 ml de sang).

Il permet, dans les cas difficiles et/ou douteux, d'affirmer, à peu de frais, l'existence d'une maladie bénigne [118]. Les études moléculaires ont bien confirmé que la maladie de Gilbert se transmet sur le mode autosomique récessif. Il faut également rappeler que l'ictère accompagnant la sténose

hypertrophique du pylore est une manifestation précoce de la maladie de Gilbert. Elle se manifeste habituellement, surtout chez l'adolescent par des épisodes ictériques souvent déclenchés par un stress, une infection, ou un jeun prolongé. Des douleurs abdominales et une asthénie peuvent s'associer à l'épisode ictérique.

Dans les populations européennes et américaines du Nord, la maladie est liée à la présence, à l'état homozygote, d'une insertion d'un di-nucléotide TA au sein du promoteur du gène codant pour la BGT [119-120].

A l'opposé, en Asie, l'insertion du di-nucléotide TA est quasiment absente, et la maladie de Gilbert est le plus souvent liée à la présence à l'état hétéro- ou homozygote, d'une mutation dans la séquence codante du gène de la BGT (mutation au codon 71 substituant au niveau de la protéine une arginine à une glycine [121-122]).

Ainsi, bien que cliniquement et biochimiquement identiques, il semble exister, au plan moléculaire, deux maladies de Gilbert selon l'origine géographique des populations [123-124]. Ces acquisitions récentes dans le domaine moléculaire ont permis de mieux comprendre le rôle de la maladie de Gilbert dans la genèse de l'ictère néonatal. S'il est vrai semblable que la maladie de Gilbert ne peut à elle seule déclencher un ictère néonatal [125], elle joue néanmoins un rôle important de cofacteur.

De même, l'association d'une maladie de Gilbert à une hémolyse constitutionnelle telle qu'un déficit en G6PD ou une sphérocytose héréditaire. [126]

### **b.3.2-La maladie de Crigler-Najjar**

C'est une affection exceptionnelle qui touche environ 1 nouveau-né sur 1000 000. Elle est transmise sur un mode autosomique récessif et est due à un déficit constitutionnel et permanent de l'activité de la BGT.

L'ictère néonatal est précoce et intense, et nécessite le plus souvent la réalisation d'une, voire plusieurs, exsanguino-transfusions.

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

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

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

A l'opposer, les nouveau-nés ayant une maladie de Crigler-Najjar de type I, doivent être maintenus sous photothérapie quotidienne (10 à 12 heures par jour) à l'hôpital puis à la maison. Les bases moléculaires des maladies de Crigler-Najjar de type I et de type II sont connues.

Il s'agit d'affections hétérogènes et plus d'une vingtaine de mutations ont été décrites à ce jour.

Il existe, pour la maladie de Crigler-Najjar de type I, des effets fondateurs dans certaines populations (Portugal, Tunisie, Sardaigne) [127-128-129].

La biologie moléculaire est le seul moyen de réaliser au cas par cas le diagnostic prénatal de la maladie de Crigler-Najjar .

L'existence d'un modèle animal, le rat Gunn, permet à certaines équipes de mener des travaux visant à mettre au point d'autres modalités thérapeutiques. En effet, la maladie serait une bonne candidate à la thérapie génique puisque, si l'on arrive à transformer un déficit total de l'activité de la BGT en un déficit partiel, la vie des nouveau-nés en est transformée [130-131-132]

### **6.2-Les ictères néonatales choléstatiques :**

Le diagnostic de choléstase doit être évoqué lorsque les selles sont décolorées, partiellement ou totalement, que les urines sont foncées, que l'examen clinique retrouve une hépatomégalie.

Le prurit, signe fréquent au cours des cholestases, n'apparaît habituellement pas avant l'âge de 4 à 6 mois.

Les cholestases sont relativement rares en période néonatale mais, dans cette situation, l'urgence est de penser à l'atrésie biliaire car le traitement chirurgical de cette affection doit être effectué très rapidement [133, 134].

Il faut d'emblée penser à injecter de la vitamine K à l'enfant en raison du risque hémorragique qu'entraîne une cholestase (à l'origine d'un défaut d'absorption des vitamines liposolubles dont la vitamine K).

**a. Choléstases extra-hépatiques :**

**a.1-Atrésie biliaire :**

Elle touche environ 1 nouveau-né sur 10 000. Les enfants atteints d'atrésie biliaire sont habituellement nés à terme, de poids et de taille normaux. La choléstase apparaît dans les jours qui suivent la naissance. Les selles sont décolorées, les urines foncées, le foie est gros et ferme.

Ce diagnostic doit être évoqué systématiquement et un contact doit alors être pris très rapidement, avec des équipes spécialisées, médicales et chirurgicales. L'intervention de Kasai (hépto-porto-entérostomie) n'a de chance d'être véritablement efficace que si elle est effectuée avant la 6<sup>e</sup> semaine de vie.

Lorsque l'intervention est efficace, l'enfant déjàunit, les selles se recolorent, des épisodes de cholangite surviennent, sauf dans les cas où la vésicule biliaire a pu être utilisée dans le montage chirurgical.

Si le diagnostic est trop tardif et/ou que l'intervention chirurgicale est un échec, l'évolution se fait de façon inéluctable vers la cirrhose et, ultérieurement, une transplantation hépatique sera nécessaire chez l'enfant. [114]

**a.2-Autres anomalies des voies biliaires :**

Elles peuvent se révéler en période néonatale et, parfois, ont pu être détectées lors des échographies anténatales. Il s'agit de kystes du cholédoque, de lithiases biliaires, de sténose congénitale de la convergence des canaux hépatiques. [114]

L'échographie aide fortement au diagnostic précis. Le traitement est chirurgical et le pronostic bien meilleur que celui de l'atrésie des voies biliaires.

**b. Choléstases intra hépatiques :**

**b.1-Syndrome d'Alagille ou paucité ductulaire syndromique :**

C'est un syndrome polymalformatif qui associe, outre la cholestase, une dysmorphie faciale souvent peu marquée (petit menton fuyant, grand front), la persistance d'un embryotoxon postérieur lors de l'examen ophtalmologique à la lampe à fente, l'existence de vertèbres dorsales en « ailes de papillon » sur les radiographies pratiquées, la présence d'une cardiopathie à type de sténose plus ou moins sévère des branches de l'artère pulmonaire [135-136].

Au plan hépatique, la choléstase est liée à des voies biliaires de nombre et de calibre insuffisants. Cette choléstase est à l'origine d'un prurit souvent intense alors que l'ictère peut être beaucoup moins marqué.

Ce syndrome est transmis sur un mode autosomique dominant, avec une grande variabilité d'expressivité clinique, y compris au sein d'une même fratrie. Le pronostic hépatique est relativement favorable, l'évolution vers une cirrhose se faisant dans 10 à 15 % des cas environ.

Au plan génétique, le syndrome d'Alagille est dû à la présence de mutations au sein du gène Jagged, mais il n'y a aucune corrélation entre le génotype d'une part et le phénotype d'autre part [137].

**b.2-Paucités ductulaires non syndromiques :**

Elles peuvent également entraîner une cholestase néonatale. Elles peuvent être en rapport avec un déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine, une rubéole congénitale, une trisomie 21.

**b.3-Autres causes de cholestase intrahépatique :**

Elles doivent être connues : déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine (diagnostic fait sur l'absence de pic d' $\alpha$ 1-globuline sur le tracé d'électrophorèse des protéines sériques, le dosage pondéral de l' $\alpha$ 1-antitrypsine, le phénotype PI).

La mucoviscidose est également une cause de choléstase intrahépatique néonatale (dépistage néonatal dans notre pays par dosage de la trypsine immunoréactive et, en cas de positivité, étude moléculaire du gène CFTR).

D'autres maladies plus rares peuvent être en cause telles que des maladies de surcharges (Niemann-Pick), le syndrome de Zellweger, des choléstases récurrentes familiales, des cholangites sclérosantes.

Enfin, une choléstase néonatale prolongée peut compliquer une hypoxie périnatale hépatique sévère, une nutrition parentérale prolongée. [114]

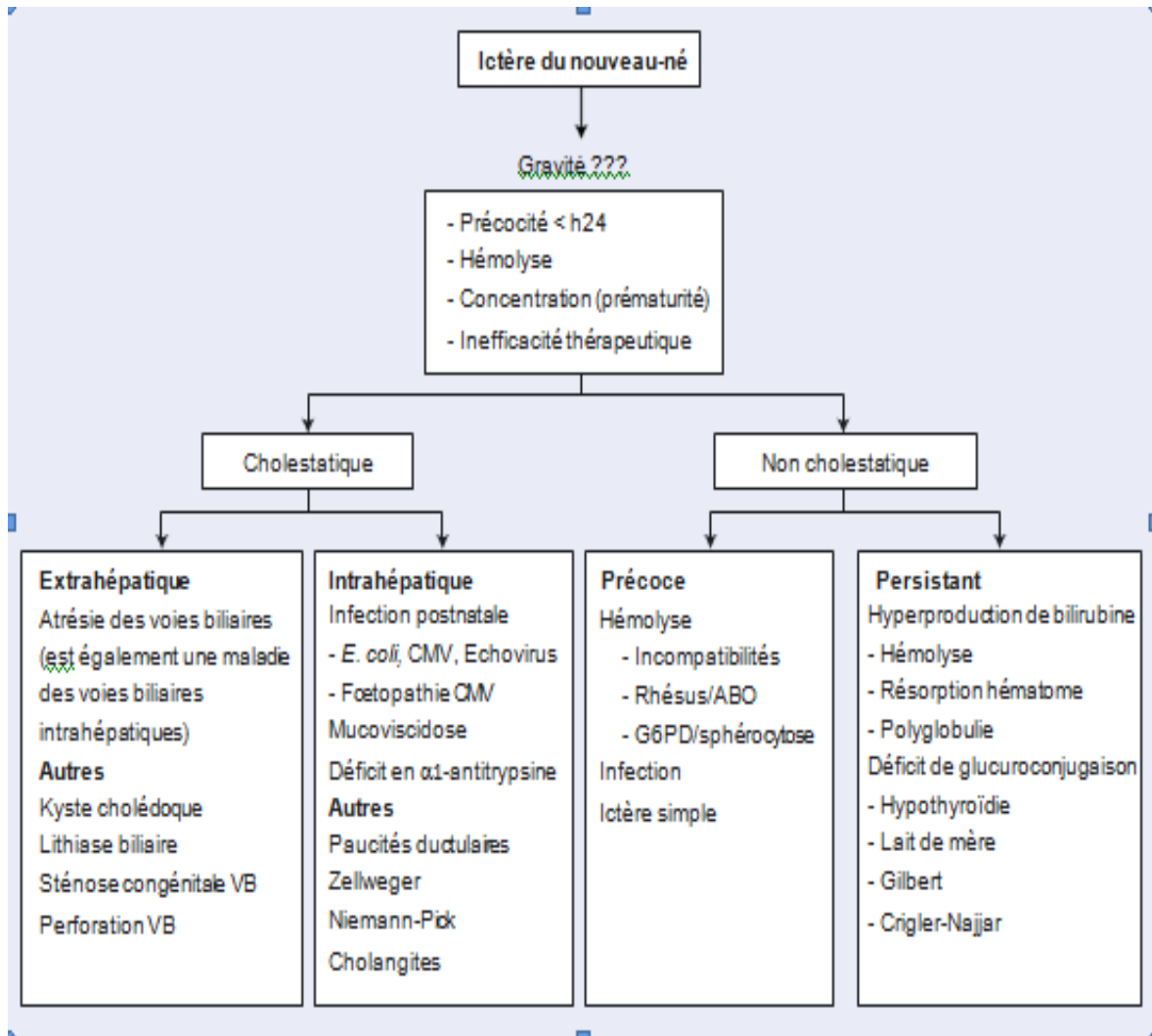


Figure 23: les étiologies des ictères néonatales [114]

## **7. Critères de sévérité :**

Il est important de bien connaître ces facteurs qui permettent, souvent, d'anticiper une éventuelle sévérité d'un ictère néonatal.

Il s'agit essentiellement de la prématurité, de l'existence d'antécédents familiaux d'hémolyse néonatale, d'un traumatisme obstétrical, d'une souffrance fœtale aiguë avec acidose, d'un antécédent familial connu d'hyperbilirubinémie, de l'apparition de l'ictère dans les 24 premières heures de vie.

Enfin, certains médicaments, susceptibles de déplacer la bilirubine de sa liaison à l'albumine, peuvent majorer l'ictère (aminosides).

Enfin, le jeûne contribue à aggraver l'ictère chez un nouveau-né (augmentation de la production de bilirubine par stimulation de l'activité de l'hème oxygénase, augmentation de l'activité du cycle entérohépatique, et par conséquent de la réabsorption de la bilirubine en raison du ralentissement du transit intestinal). [114-138]

<b>Facteurs de risque</b>
<b>Prématurité 35-38 semaines</b>
<b>Hématomes (siège), céphalématome</b>
<b>Hypoxie périnatale, Apgar &lt; 7</b>
<b>Antécédents infectieux périnataux</b>
<b>Immunisation de groupe sanguin Rhésus, ABO, etc.</b>
<b>Facteurs associés</b>
<b>Allaitement maternel exclusif</b>
<b>Situations à risque Ictère précoce (&lt; 24 h)</b>
<b>Progression rapide de l'intensité de l'ictère et du taux de bilirubine</b>
<b>Ictère clinique avant le départ de maternité</b>
<b>Accouchement par voie basse instrumentée</b>
<b>Antécédents d'ictère néonatal ayant nécessité un traitement dans la fratrie</b>

**Tableau2 : les facteurs de risques et les facteurs associés [139]**

## **8. Evaluation de l'évolution :**

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

La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyperbilirubinémie grave semble être le recours à une mesure extrapolée de la Bilirubine sanguine totale (BST) . Dans ce cadre l'académie nationale de médecine (Paris) a communiqué en 2003 des recommandations dans ce sens en insistant sur l'importance de la surveillance pluriquotidienne de l'ictère à l'aide d'un bilirubinomètre transcutané, et la continuité de la surveillance à domicile, et sur l'importance d'organiser un recueil des données et de les exploiter afin de répondre aux questions ouvertes sur la probabilité de l'ictère nucléaire en fonction du niveau maximal de bilirubine atteint .[70 -140-141]

Des données récentes tirées du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP) ont démontré que 185 des 289 nouveau-nés atteints d'hyperbilirubinémie gravissime se sont présentés après leurs congés de l'hôpital. Il serait possible de procéder au dépistage universel de la BST ou de la bilirubine transcutanée (BTc) avant la période la plus à risque et d'utiliser les résultats pour déterminer le profil de risque et personnaliser le suivi. [141]

De plus, l'évaluation clinique de la jaunisse ne permet pas de diagnostiquer l'hyperbilirubinémie.

La jaunisse ne ressort pas à l'examen clinique lorsque la concentration de BST est inférieure à 68  $\mu\text{mol/L}$ , et seulement 50 % des bébés dont la concentration de BST dépasse 128  $\mu\text{mol/L}$  semblent en être atteints. Riskin et al ont démontré lors d'une étude une différence pouvant atteindre 100  $\mu\text{mol/L}$  entre l'évaluation visuelle de la concentration de bilirubine et les résultats de laboratoire. [142-143-144-145-146]

Dans une autre étude, on repérait la jaunisse chez tous les nouveau-nés dont la concentration de BST dépassait 204  $\mu\text{mol/L}$ , tandis que dans une autre étude encore, les néonatalogistes n'ont pas remarqué de jaunisse chez 19 % des nouveau-nés ayant une concentration de BST aussi élevée. Même si aucun essai prospectif et contrôlé n'a été mené pour évaluer l'efficacité ou le lien coût bénéfice du dépistage universel, cette solution semble constituer une stratégie raisonnable, et une étude d'observation l'a qualifiée d'efficace. [147-148-149]

## **9. Complications :**

La complication de l'ictère néonatal est l'ictère nucléaire

### **a. Définition :**

L'ictère nucléaire est lié au dépôt, sur les noyaux gris centraux, de la bilirubine libre en excès dans le plasma, entraînant une nécrose cellulaire rapide. Il se traduit par un syndrome choréo-athétosique associé à une débilité profonde.

Ce risque est augmenté par la prématurité, le faible poids de naissance, une infection mais aussi toute molécule diminue le transport de la bilirubine par l'albumine [150].

**b. .Historique :**

Dès 1785, Baumes constate, dans un mémoire, que certains nouveau-nés ictériques sont somnolents et têtent mal. Hervieux en 1847, Orth en 1875 et Schmorl en 1904 notent la coloration jaune du cerveau des nouveau-nés ictériques mais distinguent la coloration accentuée et résistante au formol des ganglions de la base, de l'hippocampe, et des noyaux des nerfs crâniens du plancher du IVème ventricule, notamment la VI, VII, et VIIIème paires crâniennes. C'est Schmorl qui le premier utilise le terme d'ictère nucléaire. Depuis plus de deux siècles, les données anatomo-cliniques et biochimiques accumulées ont confirmé la toxicité de la bilirubine sur le système nerveux central et les défaillances possibles des mécanismes qui normalement le protègent.

La résurgence de l'ictère nucléaire a permis de revoir la sémiologie et de définir l'existence de signes anormaux en IRM [Figure N°43] au niveau des mêmes structures nerveuses confirmant les constatations anatomo-cliniques.

Quelles que soient les causes de son accumulation dans les tissus, excès de production et/ou insuffisance d'élimination, la bilirubine non conjuguée, au-delà d'une concentration seuil, cause de mort cellulaire neuronale et astrocytaire [151].

**c. Clinique :**

Les symptômes ne sont pas spécifiques. Ils comprennent une léthargie, des vomissements, des difficultés d'alimentation, un refus de boire et une perte du réflexe de Moro, un bombement de la fontanelle, des pleurs aigus, la perte des réflexes tendineux profonds et l'opisthotonos. Peuvent s'installer ensuite des convulsions voire un décès dans un tableau neurologique.

Chez les survivants, les séquelles à long terme incluent la choréo-athétose, la spasticité, le retard du développement moteur, la dysplasie dentaire, les crises épileptiques, une surdité de perception et l'ataxie [152-153-154]. On distingue trois phases cliniques de l'ictère nucléaire aigu :

- **1ère phase :** (les 1ers jours), stupeur, hypotonie et anorexie.
- **2ème phase :** hypertonie (retrocollis, rejet de la tête en arrière, opisthotonos) et fièvre. Tous les nouveau-nés qui développent ces signes vont développer une encéphalopathie chronique.
- **3ème phase :** (après la 1ere semaine) ; rigidité musculaire, paralysie du regard vers le haut, crises oculogyres périodiques, et irrégularités respiratoires [155].

Bien que le plus faible taux de bilirubine indicatif d'un ictère nucléaire ne soit pas connu, il est très fréquent à des taux  $> 500 \mu\text{mol/l}$ , présent chez un tiers de nouveau-né à terme à des taux de  $342 \mu\text{mol/l}$ , et rare en dessous.

Toutefois, la toxicité de la bilirubine même à des taux plus faibles, peut être augmentée par des facteurs qui diminuent la liaison à l'albumine, ou qui influent sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Ces facteurs sont fréquents chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance, chez qui l'ictère peut survenir à des taux de bilirubine non conjuguée aussi bas que 255  $\mu\text{mol/l}$  [153].

**d.Evolution-Pronostic :**

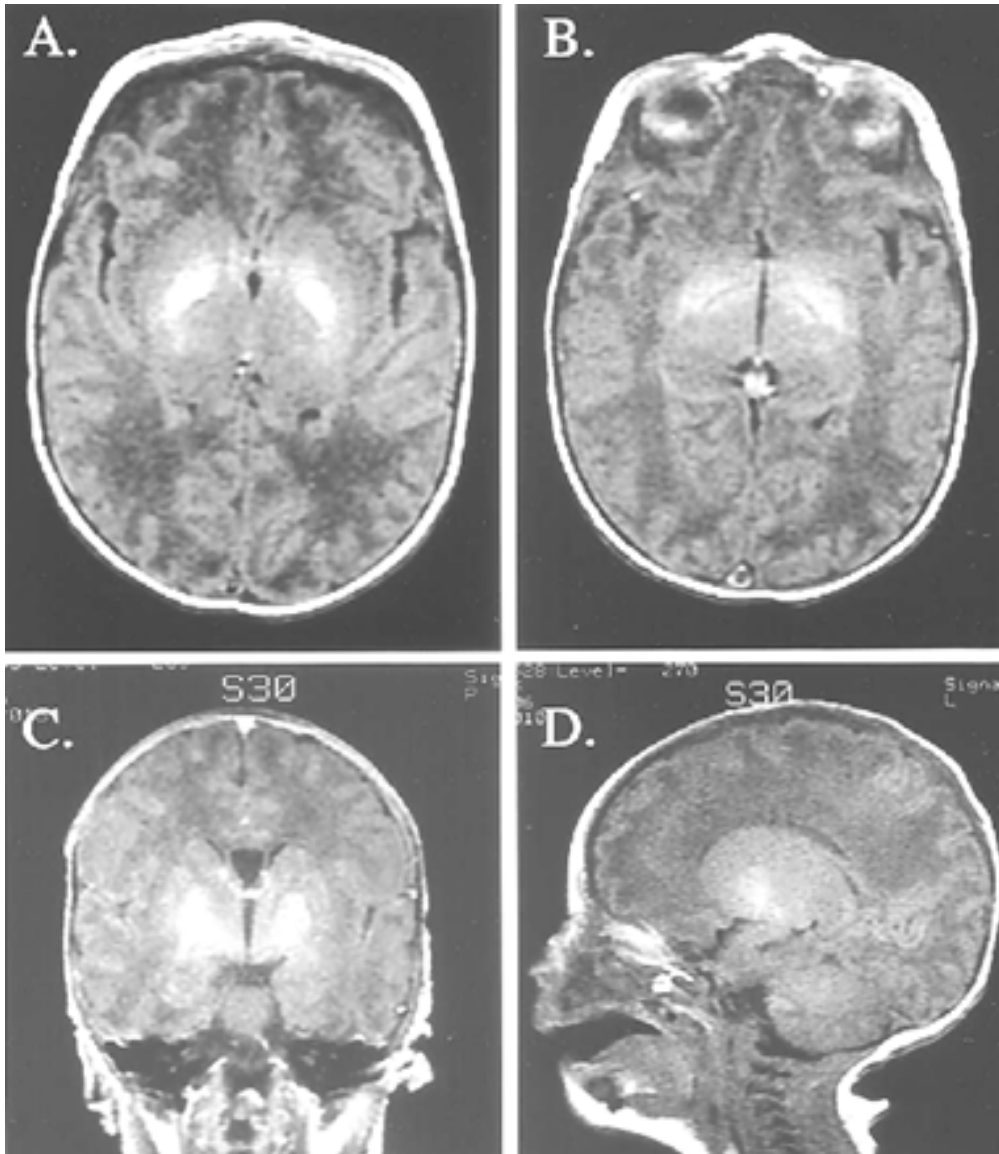
Le nouveau-né ictérique peut présenter des manifestations telles que troubles du comportement, à type de somnolence, hypotonie, troubles alimentaires, ou altérations électrophysiologiques (altération des potentiels évoqués auditifs). Ce tableau justifiera un suivi au long court pour s'assurer de la réversibilité des anomalies constatées (Les effets de l'hyperbilirubinémie sur l'audition semblent réversibles).

Au maximum, le tableau neurologique évoque un ictère nucléaire avec convulsions, opisthotonos, troubles neurovégétatifs, fièvre.

Le pronostic est réservé (10% de mortalité, 70% de séquelles), les lésions étant irréversibles (surdité, retard psychomoteur hypertonie...) [155]



[Figure 24: Les signes classiques d'une encéphalopathie  
Hyperbilirubinémique](#)



**Figure 25 : IRM d'une nouveau-née à l'âge de 6 jours évoquant un ictère nucléaire.**

Noter l'augmentation de l'intensité au niveau du globus pallidus. [156]

## **10. Dépistage et prévention :**

La prévention, le dépistage de la jaunisse chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés autrement en santé demeurent problématiques, en partie parce que la jaunisse est très courante et que l'ictère nucléaire est comparativement très rare.

Le dépistage de l'ictère néonatal s'adresse à tout nouveau-né pendant son séjour en maternité. Vu que la grande urgence est le risque de l'ictère nucléaire, et malgré les efforts pour diminuer ce risque, il y'a eu une certaine recrudescence.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus national concernant les modalités de dépistage de l'ictère à l'aide du BTc. Les modalités varient selon les équipes . Certaines proposent une approche systématique à partir de H24, à raison de plusieurs évaluations par jour jusqu'à la sortie, ou encore la réalisation d'une évaluation systématique le jour de la sortie si l'indication ne s'est pas trouvée avant. [157]

D'autres vont proposer une mesure dès H24 sur la base de facteurs de risques : antécédents familiaux, mère de groupe O+, existence chez le nouveau-né d'ecchymoses cutanées, d'une bosse sérosanguine, d'un céphalématome, d'une peau pigmentée.

L'intérêt d'une évaluation journalière est d'obtenir une cinétique de progression de l'ictère.

Quel que soit l'âge post-natal, toute suspicion clinique d'ictère impose une évaluation transcutanée qui peut être suivie selon les protocoles de service d'une mesure sanguine. Ce contrôle sanguin est tout particulièrement indiqué lors de la survenue d'un ictère avant H24 de vie.



## **IX. TRAITEMENT :**

Il existe différentes modalités de traitement de l'ictère selon l'étiologie de l'ictère néonatal. En raison des progrès techniques, la photothérapie constitue le traitement de première intention tandis que l'exsanguino-transfusion représente celui de dernier recours.

### **1. Photothérapie :**

La photothérapie permet la transformation au niveau de la peau de la bilirubine non conjuguée plasmatique en métabolites solubles éliminés dans les urines.

Plusieurs facteurs interviennent dans l'efficacité d'un appareil de photothérapie: l'énergie dispensée par la source lumineuse (irradiance) et la longueur d'onde de la lumière utilisée. Mais les modalités de traitement interviennent aussi, comme la distance entre le nouveau-né et la source lumineuse, la surface exposée et la durée d'exposition. La longueur d'onde de la lumière utilisée est importante.

La distance doit être inférieure à 50 cm [158], idéalement à moins de 20 à 30 cm. Ceci explique pourquoi les photothérapies par fibres optiques, moins efficaces que les tubes classiques mais placées au contact du nouveau-né, diminuent aussi la bilirubinémie [159].

Dans les dispositifs de photothérapie intensive, le nouveau-né est placé très près de la source lumineuse et ceci contribue à la très grande efficacité de ces systèmes.

L'augmentation de la surface exposée est aussi un facteur de meilleure efficacité. Le nouveau-né doit donc être placé nu, sans couche ni bonnet. L'utilisation d'un miroir ou de fibres optiques associée à la photothérapie conventionnelle permet d'augmenter la surface exposée, donc l'efficacité .[160]

La durée de la photothérapie est discutée. L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures).

L'intérêt théorique de la photothérapie discontinuée serait de permettre une rééquilibration entre les taux sanguins et cutanés de la bilirubine lors de la phase d'arrêt et obtenir ainsi une meilleure efficacité du traitement.

Pour Senders et al. La photothérapie simple, moins efficace, pourrait être utilisée en continu et la photothérapie intensive, permettant une baisse très rapide des taux cutanés, devrait être utilisée en séances discontinuées de 4 à 8 heures [158]. Enfin lorsque la photothérapie est utilisée en alternative à l'EST lors d'hémolyse sévère, elle ne peut être qu'intensive et en continu.

En effet, une peau ictérique donc jaune est susceptible d'absorber plus facilement la lumière bleue (longueur d'onde 450 nm) [161]. La lumière bleue pose toutefois le problème de la surveillance de la couleur du nouveau-né sous photothérapie et est très désagréable pour les soignants. La lumière verte, plus tolérable, pénètre plus profondément et serait susceptible d'interférer sur la liaison bilirubine-albumine. Ceci explique pourquoi la lumière blanche reste encore très utilisée.

Il existe trois niveaux de photothérapie selon l'irradiance [160]: les dispositifs en berceau ou maternisés ( $< 1 \text{ mW/cm}^2$ ), la photothérapie classique (1 à  $2 \text{ mW/cm}^2$ ) et la photothérapie intensive ( $\geq 3 \text{ mW/cm}^2$ ).

- Les dispositifs en berceau avec fibres optiques ou tube fluorescent à lumière bleue (type Bilibed® Medela) ne dispensent la lumière que dans le dos mais au contact du nouveau-né. Ils autorisent donc l'utilisation du BTC sur la face ventrale du bébé durant la photothérapie. Ils ont peu d'effet sur l'hydratation et la température du nouveau-né [162] et ne nécessitent pas de monitoring ou de protection oculaire.

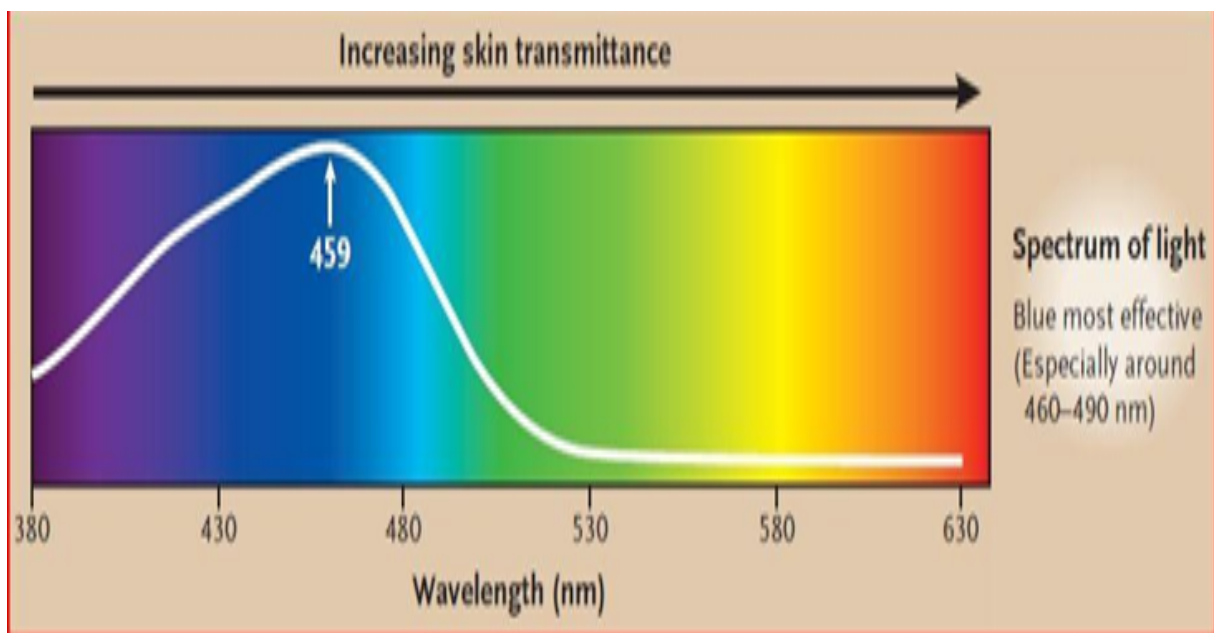
Le seul problème est celui de leur efficacité car ces systèmes délivrent de faibles doses de lumière et le spectre des fibres optiques est peu efficace sur la bilirubine cutanée [159].

Une métaanalyse de la Cochrane Database [163] retrouve que l'efficacité de ces systèmes est supérieure à l'absence de traitement mais inférieure à celle de la photothérapie classique. Par contre, chez le prématuré, l'efficacité est la même que celle de la photothérapie conventionnelle.

Ces dispositifs peuvent toutefois être utilisés en complément d'un système de photothérapie conventionnelle.

**a-Principe :**

Le principe de la photothérapie consiste à exposer la peau de l'enfant à une lumière de spectre bleu (spectre 420-490nm) : la bilirubine non conjuguée présente en sous cutanée absorbe alors l'énergie lumineuse dans cette partie du spectre induisant sa conversion en photodérivés qui pourront être excrétés directement sans conjugaison hépatique dans les selles et les urines. [164]



**Figure 26 : le spectre de la lumière [165]**

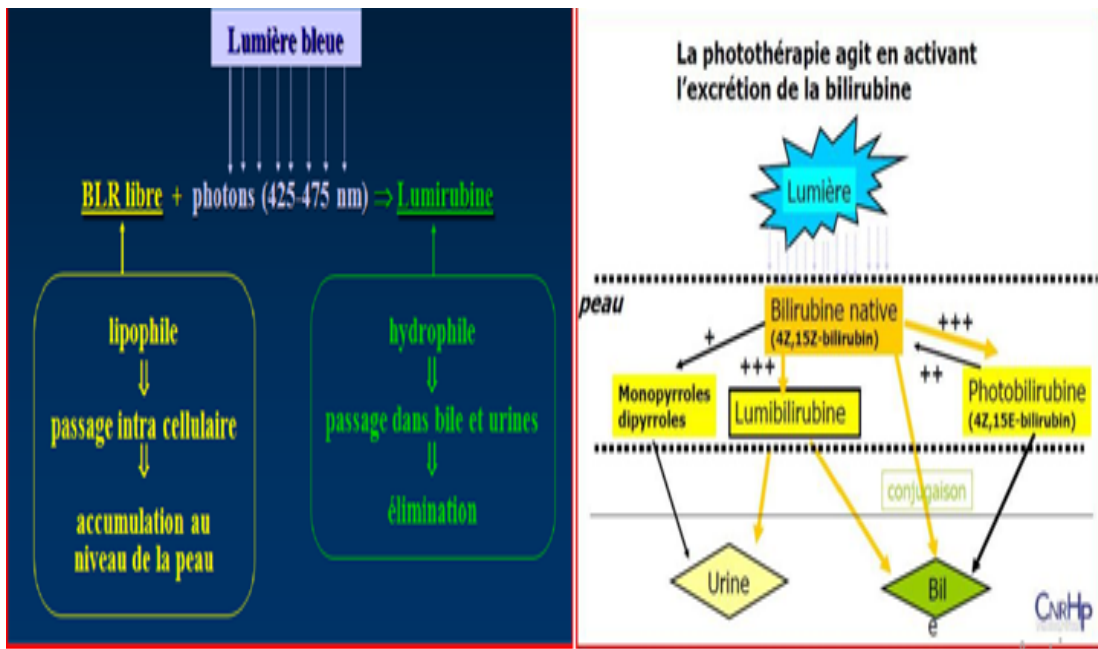


Figure27 : mécanismes d'action de la photothérapie

La source lumineuse de l'appareil de photothérapie peut être une lampe fluorescente, une lampe halogène ou une diode électroluminescente (LED).

Les tubes fluorescents et les lampes halogènes ont été utilisés pendant de nombreuses années comme sources de lumière pour la photothérapie tandis que la diode électroluminescente (LED) est un type de source lumineuse plus récent, de haute énergie, économe, avec une plus longue durée de vie, sans dégagement de chaleur, moins encombrant. Une revue de la littérature, incluant six essais randomisés, a été réalisée en 2011 au Canada et concluait que la photothérapie par LED fait baisser le taux de bilirubine au même rythme que celle avec lampe fluorescente ou halogène. [166]

On distingue deux grands types de photothérapie :

➤ **la photothérapie dite conventionnelle ou classique** : dispensant de l'énergie lumineuse d'intensité modérée à forte sur une seule face du nouveau-né ; utilise une source lumineuse constituée de tubes (6 à 8), si possible de lumière bleue. mais l'efficacité peut être améliorée en augmentant la surface exposée avec un miroir placé sous le nouveau-né et un hamac translucide.

➤ **La photothérapie intensive** photothérapie intensive dispensant une exposition complète, pluridirectionnelle du nouveau-né avec un éclairage énergétique intense. permet une décroissance du taux de bilirubine plus rapide que la photothérapie conventionnelle (6 à 20% sur 24h dans les ictères non hémolytiques versus 30 à 40%).

Le choix du type de photothérapie se fera selon le taux de bilirubinémie interprété en fonction de l'âge du nouveau-né et de l'étiologie suspectée.

#### **b- Conduite thérapeutique :**

Le traitement par photothérapie s'impose suite à un dosage de bilirubine totale supérieure à la norme pour l'âge de l'enfant selon les courbes d'indications choisies par l'équipe pédiatrique. Il en existe de nombreuses mais les plus utilisées sont celles de l'AAP 2004. [167]

Les indications de photothérapie se font sur un dosage sanguin de bilirubine interprété en heure de vie post-natale et en fonction des facteurs de risques de toxicité neurologique aggravé (âge gestationnel, hypoalbuminémie, infection, maladie hémolytique....).

On définit ainsi trois catégories d'indications :

- nouveau-né d'AG>38 SA et sans facteurs de risque,
- nouveau-né d'AG>38SA avec facteurs de risques ou si AG = 35-37SA sans facteurs de risques,
- nouveau-né d'AG=35-38SA avec facteurs de risques.

Les courbes d'indication de traitement de l'AAP 2004 permettent de décider chez le nouveau-né de plus de 35 SA de l'indication de la photothérapie intensive. En cas de photothérapie conventionnelle, les valeurs d'indication se situent 50µmol/l en dessous de celles indiquées sur les courbes.

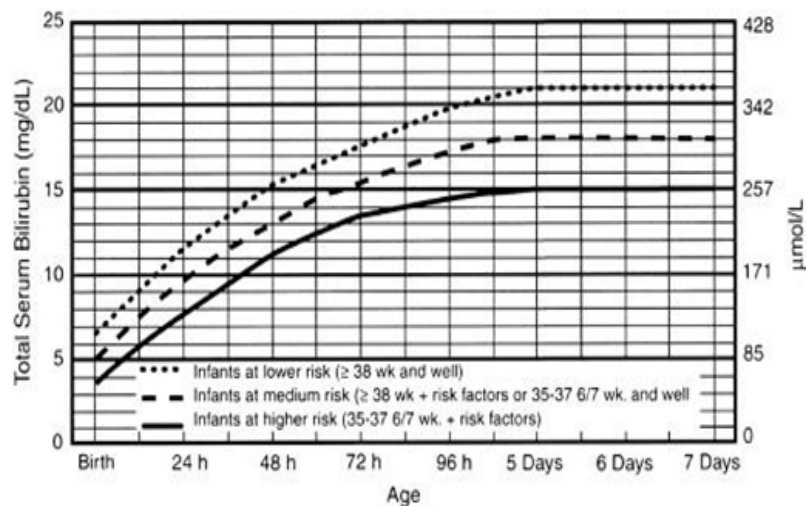


Figure 28 : les courbes selon l'APP

### c-Surveillance de traitement :

La surveillance du traitement par photothérapie consiste en un monitoring continu des fonctions vitales et de la température. Une protection oculaire est indispensable lors des séances de photothérapie.

En effet, la photothérapie comporte comme effets secondaires des troubles de la régulation thermique, une déshydratation et des atteintes oculaires.

Il existe sous photothérapie un risque de déshydratation par augmentation des pertes hydriques cutanées [158] et un risque d'hyperthermie.

Pezzati et al par exemple ont retrouvé une augmentation significative de la température cutanée avant et pendant une séance de photothérapie conventionnelle, y compris au niveau du dos, non exposé à la photothérapie. Ces deux risques imposent de surveiller la température pendant la photothérapie (en discontinu toutes les 2 à 3 heures au minimum, si possible en continu), et de veiller à une hydratation correcte des nouveau-nés notamment lors de l'allaitement maternel. Ces risques n'ont pas été mis en évidence lors de la photothérapie en berceau [162].

Afin de contrôler son efficacité un dosage à 6-8h ou 12h de la bilirubinémie est recommandé.

L'évaluation transcutanée du taux de bilirubine est perturbée pendant 12 à 24h par les interactions entre la lumière et la bilirubine présente dans la peau et ne peut donc être utilisé.

A noter que les ictères hémolytiques et du prématuré sont fréquemment à l'origine de rebonds.

## **2. L'exsanguino-transfusion (EST)**

Constitue le traitement de dernier recours pour les hyperbilirubinémies sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques ou associées à des signes neurologiques.

C'est une technique qui permet l'échange volume à volume de 1,5 à 2 masses sanguines d'un individu par du sang d'un donneur exempt de bilirubine.

Si ses indications ont reculé avec l'efficacité de la photothérapie, ce traitement est encore utilisé dans certaines cas d'hyperbilirubinémies sévères avec signes neurologiques ou pour des taux de bilirubine dépassant de 75 à 100 $\mu$ mol/l les indications de photothérapie intensive pour l'âge.

### **a- Les indications d'EST :**

L'exsanguino-transfusion devrait être envisagée pour des nouveaux-nés à terme et sans facteurs de risque à des concentrations indirectes de bilirubine de 375  $\mu$ mol/l à 425  $\mu$ mol/l.

Alors que dans les cas des nouveaux-nés à terme avec des facteurs de risque c'est plutôt que à 340  $\mu$ mol /l qu'on devrait l'indiquer [70].

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

- Si bilirubine totale est supérieur à 1/10 du poids du corps en g, on fait une photothérapie intensive pendant 4 heures si elle ne baisse pas le taux de bilirubine l'exsanguino-transfusion est envisagée.

- Si la bilirubine totale est au-dessus de 300  $\mu\text{mol/l}$  l'exsanguino-transfusion est indiquée.

Dans le cadre de l'immunisation foeto-maternelle Rh, La prise en charge des nouveau-nés dépend de la sévérité de l'ictère ; dans la plupart des cas, un traitement par photothérapie intensive est mis en place, dont l'efficacité est appréciée par le suivi régulier de la concentration de bilirubine sérique totale [168]. Chez le nouveau-né à terme, les cas d'anémie sévère et/ou d'ictère nucléaire (complication possible en cas de bilirubine sérique totale  $> 340 \mu\text{mol/L}$ ) sont rarissimes dans le cas d'incompatibilité ABO.

La nécessité d'une exsanguino-transfusion n'est rapportée que dans 1 cas pour 1 000 à 1 cas pour 4 000 [169].

Si la concentration de bilirubine ne chute pas après une réhydratation convenable et quatre à six heures de photothérapie intensive, l'exsanguino-transfusion devrait être envisagée.

Dans le cas d'un ictère néonatal avec hépatosplénomégalie et œdème réalisant au maximum un état d'anasarque foeto-placentaire, l'exsanguino-transfusion ne se discute pas [170].

#### **b- Effets secondaires :**

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

- Risque de sepsis ou d'abcès de la paroi par utilisation d'un matériel non stérile, il faut éviter de suturer à la fin de l'opération, il vaut mieux comprimer jusqu'à l'obtention d'une bonne hémostase.

- Risque thrombophlébique surtout au niveau des membres inférieurs et de l'aorte abdominale à cause de l'utilisation des cathéters artériels à demeure
- L'introduction accidentelle du cathéter au niveau hépatique peut être responsable d'une nécrose et d'une entérocolite ulcéro-nécrotique
- Episode bénin d'apnées et de bradycardie à la suite de l'injection du gluconate de sodium
- Complications cardio-respiratoires : détresse respiratoire, apnée, troubles du rythme cardiaque, voir un arrêt cardio-respiratoire.

Étant donné l'importance des risques reliés à l'exanguinotransfusion, la meilleure méthode de prise en charge peut être évaluée auprès d'un expert-conseil en néonatalogie. [170]

### **3. Les traitements adjuvants :**

#### **a- L'albumine :**

Ce traitement consiste à perfuser de l'albumine humaine afin d'augmenter la quantité d'albumine circulante et donc les possibilités de fixation de la bilirubine libre toxique pour le système nerveux central.

Son indication est posée lorsque l'enfant est particulièrement vulnérable dans son métabolisme de la bilirubine, que l'on ne dispose pas avant plusieurs heures d'une photothérapie optimale et au mieux si on dispose d'un dosage de BNL ou bilirubine libre non liée à l'albumine authentifiant cette fragilité. Les doses administrées sont de l'ordre de 1 à 2g/kg de l'enfant. [171]

**b- L'injection d'immunoglobulines intraveineuse :**

Le mécanisme d'action des immunoglobulines consiste à assurer le blocage de l'hémolyse.

L'injection d'immunoglobulines G (IgG) appauvri en anticorps anti-A et anti-B intraveineuse est préconisée dans les ictères hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle (Rhésus D et système AB0).

Il n'existe aucune prophylaxie pour ce type d'incompatibilité. Des études portant sur le traitement des nouveau-nés atteints de la maladie hémolytique à incompatibilité ABO et rhésus ont montré que l'administration d'IgGIV réduisait le nombre d'enfants ayant besoin d'exsanguino-transfusions, ainsi que la durée du traitement par photothérapie.

Il a également été montré que cette thérapie réduisait l'hémolyse, les taux de bilirubinémie et la nécessité de pratiquer des exsanguino-transfusions. [172]

**c. Traitement pharmacologique:**

Le phénobarbital et fénazine étaient disponibles mais inefficaces dans la pratique ou bien d'action limitée, ils sont indiqués actuellement dans la maladie de crigler najjar [169].

Le clofibrate est un hypocholestérolémiant et puissant inducteur de la glucuronyltransférase et de la protéine Z de transport intrahépatocytaires de la bilirubine [70].

Des analogues synthétiques de l'oxygénase de l'hème, tels que la mésoporphyrine Sn (SnMP), en inhibent fortement l'activité et suppriment la production de bilirubine. Dans le cadre d'une étude de témoins historiques de nouveau-nés atteints d'un déficit en G6PD, la SnMP permettait d'éviter la photothérapie et semblait prévenir l'hyperbilirubinémie grave. [173]



*Contre-indications*

## **X. LES CONTRE-INDICATIONS :**

- ✓ Phototype I
- ✓ Antécédent de mélanome
- ✓ Naevus > 100
- ✓ syndrome du naevus atypique Photogénodermatoses
- ✓ Dermatoses photodéclenchées et/ou photo-aggravées
- ✓ Insuffisance rénale
- ✓ Affections oculaires
- ✓ Prise de médicament photosensibilisant. [174]



*Les complications  
de la photothérapie*

## **XI. LES COMPLICATIONS DE LA PHOTOTHERAPIE :**

Nombre d'effets ont été décrits mais certains : rash, bulles révélant une porphyrie congénitale, troubles digestifs par accélération du transit, « bronze baby syndrome » (toujours réversible) sont rares.

Par contre, les troubles de la régulation thermique et l'augmentation des pertes insensibles ne doivent pas être négligés avec les PT à lampes fluorescentes qui dégagent beaucoup de chaleur. Ils imposent une surveillance régulière voire continue de la température de l'enfant.

Les LED (lumière froide) ont montré leur innocuité dans ce domaine. Les malaises graves sous PT rapportés à une obstruction nasale par glissement des lunettes de protection oculaire ou à une hyperthermie ne sont pas rares, pouvant aller jusqu'au décès de l'enfant dont la surveillance visuelle sous traitement lumineux est impossible. Il est donc recommandé d'équiper les enfants sous PT d'un monitoring continu d'au moins une fonction vitale.

Enfin, peu de données sont disponibles sur les effets à « long terme » de la photothérapie en particulier cutanés. [175-176-177]

Aucune étude n'a été publiée concernant les risques liés à la photothérapie UVA-1 compte tenu du caractère récent de cette technique. Les seules données dont nous disposons sont des données basées sur l'expérimentation animale, cellulaire, ou moléculaire.

Pour les carcinomes, les études réalisées chez la souris hairless montrent incontestablement un pouvoir carcinogène fort des UVB, suivis de loin par les UVA-1 puis les UVA-2. En ce qui concerne le mélanome, le problème est plus délicat dans la mesure où il n'existait pas de modèle expérimental animal réellement transposable à l'homme.

En 2004, De Fabo propose une étude sur un nouveau modèle animal, la souris transgénique HGF/SF (Hepatocyte growth factor/scatter factor), reconnu comme pouvant être un modèle murin intéressant pour l'étude de l'induction du mélanome. Les souris étaient irradiées avec UVA, ou UVB, ou rayonnement solaire (lampe F40).

Les souris irradiées avec les UVB et le soleil (lampe F40) ont développé un nombre significativement plus élevé de mélanomes que la population contrôle, alors que les souris irradiées par UVA n'en faisaient pas plus que les contrôles. Les auteurs concluent que, si ces résultats sont extrapolables à l'homme, l'induction des mélanomes chez le mammifère serait due aux UVB. [44]

### **1. Les complications aiguës :**

- Déshydratation aigue
- hyperthermie
- L'érythème phototoxique :

En rapport avec un surdosage, et surtout observé avec la photothérapie UVB à large spectre .il disparaît plus rapidement que celui induit par puvathérapie.

- La xérose et le prurit :
- Ces deux complications sont fréquentes, mais répondent bien aux émoullients.
- L'hyperpigmentation transitoire
- Les poussées d'acné, d'herpes ou de dermite séborrhéique
- Kératoconjonctivite : impose le port préventif de lunettes protectrices lors des séances.



**Figure 29: Photokératoconjunctivite**

➤ Pemphigoïde bulleuse :

Sa révélation impose toujours, au cours des prurits chroniques du sujet âgé, la réalisation préalable d'une immunofluorescence cutanée directe et d'une immunofluorescence indirecte.

## **2. Les complications à long terme :**

➤ Complications oculaires :

- ❖ Les affections chroniques de la conjonctive résultent d'une exposition au rayonnement répété au cours de la vie.

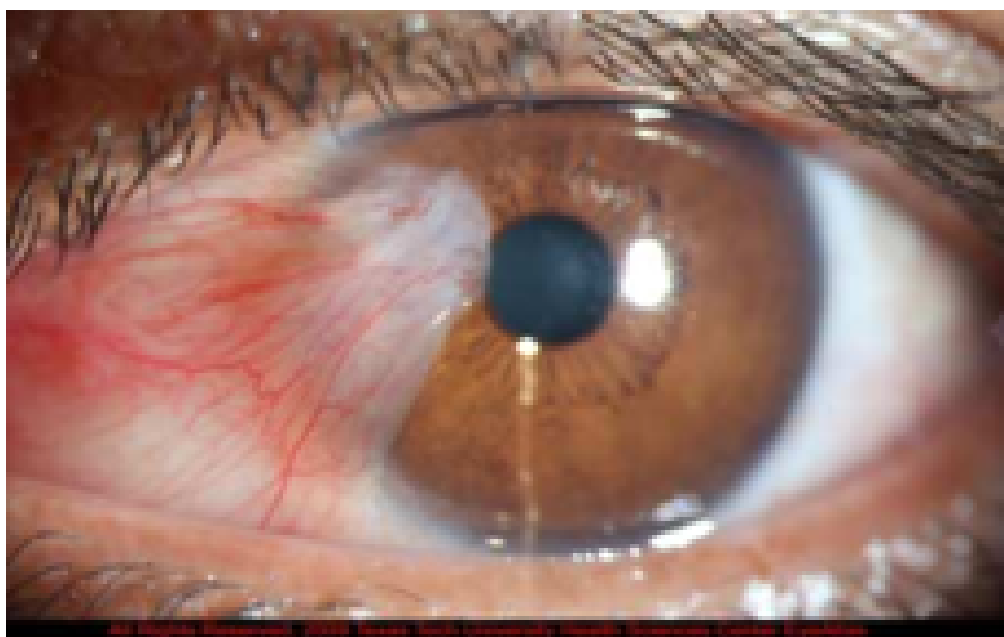
Il s'agit de tumeurs épithéliales : kératose actinique carcinome de la conjonctive ou d'affections dégénératives d'aspect tumoral comme la pinguécula et le ptérygion.

✓ Le ptérygion est facilement reconnaissable du fait de sa forme en aile et d'une vascularisation riche dirigée vers le centre de la cornée. Le traitement repose sur l'excision avec autogreffe conjonctivale.



**Figure 30: Ptérygion**

✓ La pinguécula est un épaissement dégénératif de la conjonctive on observe une masse jaunâtre triangulaire située dans la zone interpalpébrale. Il n'y a pas de traitement spécifique, une résection complète peut être réalisée en cas préjudice esthétique. [178]



**Figure 31 : La pinguécule**



**Figure 32 : Opacification du cristallin, signe d'une cataracte**

❖ Cataracte :

Ce risque, bien moindre avec UVB qu'avec la puvathérapie, impose le port de lunettes protectrices, seulement pendant la durée des séances ; la surveillance ophtalmologique est particulièrement nécessaire.

➤ Carcinogénicité :

Ce risque, qui dépend de l'âge de début des séances, du phototype et de la dose totale reçue, et aussi bien moindre avec les UVB qu'avec la puvathérapie et probablement encore un peu plus faible qu'avec la PT UVBTL01. Ce risque peut être limité si les contre-indications sont respectées et les traitements d'entretien prolongés bannis.

➤ Vieillessement (héliodermie)

➤ Modification pigmentaire et dystrophie épidermiques focales. [179]



## **XII. CONCLUSION**

La photothérapie reste un traitement efficace de certaines dermatoses de l'enfant pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

La photothérapie UV se décline aujourd'hui au pluriel et utilise soit les seuls UV, UVB à large spectre ou à spectre étroit (dite photothérapie TL01), UVA long dit UVA1 ou simultanément les UVA et les UVB, soit l'association d'un photosensibilisant et d'une exposition lumineuse UVA réalisant la PUVA thérapie.

Son mécanisme d'action est varié en fonction de type de PT et en fonction de la pathologie en cause.

Ses indications se diversifient et s'enrichissent rapidement depuis ces dernières années.

La PT reste une intervention efficace en cas d'ictère néonatale, qui peut être utilisée à la fois pour prévenir l'hyperbilirubinémie grave chez les nouveau-nés présentant une concentration de BST modérément élevée et pour entreprendre le traitement des nouveau-nés déjà atteints d'une hyperbilirubinémie grave. Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous-estimation fréquente. L'anamnèse reste fondamentale et doit rechercher des situations à risque; telles que des incompatibilités sanguines fœto-maternelles, l'existence d'un contexte évocateur d'une infection fœto-maternelle, la prématurité, les antécédents familiaux d'hémolyse, de traumatisme obstétrical, d'une souffrance fœtale aigue avec acidose, l'utilisation de médicaments, et le

jeun prolongé. Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour le diagnostic de l'ictère et sa sévérité et sur laquelle repose la décision thérapeutique. L'incompatibilité feoto-maternel et la prématurité et l'ictère physiologique reste les étiologies les plus fréquentes des ictères néonatales sans oublier l'atrésie des voies biliaires qui est une urgence thérapeutique chirurgicale.

L'appréciation de la gravité doit être faite aussi sur le plan biologique par la mesure de la concentration de bilirubine pour prévenir la survenu de l'ictère nucléaire qui reste une complication grave avec 10% de mortalité et 70% des séquelles irréversibles.

L'insuffisance de l'observance pose le problème de sélection des patients, ainsi outre la pathologie et la forme clinique, les particularités psycho-sociales des patients doivent être prises en considération, et une sensibilisation des parents des contraintes de ce traitement doit être faite : longueur des cures, déplacements fréquents, et les complications sont dominés par l'hyperthermie et la déshydratation, la cataracte d'où la nécessité de porter des lunettes protectrice. Le risque carcinogène à long terme impose de respecter certaines règles de prescription et de surveillance.

L'évaluation du rapport bénéfice/risque et la notion d'épargne thérapeutique doivent toujours être à l'esprit du médecin prescripteur prenant en charge l'enfant.



## RÉSUMÉ

**Thèse** : photothérapie et ictères néonatales

**Auteur** : ETTOUHAMI SOUKAINA

**Mots clés** : photothérapie - mécanisme d'action - ictère néonatal – épidémiologie - clinique

La photothérapie est le traitement par les rayons pour traiter certaines maladies de la peau, il existe plusieurs modalités thérapeutiques soit UVB à spectre étroit (TL01), UVB à spectre large, UVAB et UVA1, la PUVA thérapie. Son mécanisme d'action est variable en fonction de type de la photothérapie et la pathologie en cause.

Ses indications sont diverses. La photothérapie reste une intervention efficace en cas d'ictère néonatal, survient chez 65 % à 70 % des nouveau-nés. Son incidence reste encore mal connue. L'ictère touche plus fréquemment les garçons que les filles son diagnostic clinique est facile mais ne permet pas toujours de juger son intensité, Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour apprécier sa sévérité.

L'incompatibilité feoto-maternel, la prématurité et l'ictère physiologique restent les étiologies les plus fréquentes des ictères néonatales sans oublier l'atrésie des voies biliaires qui est une urgence thérapeutique chirurgicale, dont la gravité réside dans l'évolution potentielle vers le risque de la neurotoxicité.

La photothérapie suppose le respect d'un certain nombre de conditions, et plus spécialement une surveillance médicale étroite à cause des complications sérieux qu'il peut provoquer à cours terme et à long terme à type d'érythème phototoxique , la xérose et le prurit , hyperpigmentation transitoire , la dermatite séborrhéique , les complications oculaires , héliodermite et la dystrophie épidermique totale.

Ainsi, l'objectif de ce travail est faire le point sur les mécanismes d'actions et les complications de la photothérapie, et aussi étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des ictères néonatales.

## **ABSTRACT:**

**Title:** Neonatal jaundice and phototherapy

**Author:** ETTOUHAMI SOUKAINA

**Keywords:** phototherapy - mechanism of action – jaundice - epidemiology - clinical.

Phototherapy is the treatment by the rays to treat certain skin diseases; there are several treatment modalities or narrowband UVB (TL01), UVB broad spectrum and UVAB UVA1, PUVA. Its mechanism of action is variable depending on the type of light therapy and pathology involved.

Indications of PT are diverse. PT remains an effective response in case of neonatal jaundice Occurs 65% to 70% of newborns. Its impact is unclear.

Jaundice is more common in boys than girls. The clinical diagnosis of jaundice is easy but it is not always possible to judge its intensity, the total bilirubin assay remains the key consideration in assessing its severity.

The feoto-maternal incompatibility and prematurity and physiological jaundice remains the most common etiologies of neonatal jaundice without biliary atresia forget who is a surgical therapeutic emergency. Its gravity lies in the potential progression to the risk of neurotoxicity.

Phototherapy requires compliance with a number of conditions, especially close medical supervision because of the serious complications that can result in the short term and long term, type of phototoxic erythema, xerosis and pruritus, transient hyperpigmentation, seborrheic dermatitis, eye complications, héliodermite and total epidermal dystrophy.

Thus, the objective of this work is to review the mechanisms of action and complications of therapy, and also study the epidemiological and clinical characteristics of neonatal jaundice.

## ملخص

**العنوان:** العلاج بالضوء واليرقان الوليدي

**من طرف:** سكينه التهامي

**الكلمات الأساسية:** العلاج بالضوء - آلية العمل - اليرقان الوليدي - علم الأوبئة - التشخيص السريري.

العلاج بالضوء هو العلاج عن طريق الأشعة لعلاج بعض الأمراض الجلدية وهناك العديد من طرق العلاج, العلاج بالأشعة فوق البنفسجية الضيقة النطاق والواسعة النطاق, والعلاج بالأدوية المهيجة للأشعة الضوئية. آلية عملها متغيرة تبعاً لنوع العلاج بالضوء و الأمراض المسؤولة .

التدخل الفعال للعلاج بالضوء في حالات اليرقان الوليدي. يحدث في حوالي 65 بالمئة الى 70 بالمئة عند الأطفال حديثي الولادة. تأثيره غير واضح.

اليرقان أكثر شيوعاً لدى الأولاد أكثر من البنات. تشخيصه السريري سهل ولكن ليس من الممكن دائماً أن نحكم على شدته. البيليروبين يبقى فحص أساسي لتشخيصه ومعرفة شدته.

عدم التطابق بين الأم والطفل حديث الولادة، الخداج واليرقان الفيزيولوجي يبقى من المسببات الأكثر شيوعاً لليرقان الوليدي دون نسيان رتق القناة الصفراوية وهي طوارئ العلاج الجراحي.

خطورة اليرقان الوليدي تكمن في تطور محتمل لخطر اليرقان العصبي في غياب العلاج السريع.

يتطلب العلاج بالضوء الالتزام بعدد من الشروط وخصوصاً إشراف طبي مكثف بسبب المضاعفات الخطيرة التي يمكن ان تحصل في المدى القريب والمدى البعيد كالحمامي الضوئي السمي وجفاف الجلد العابر والتهاب الجلد الذهني، مضاعفات العين، شيخوخة الجلد والضمور الكلي للبشرة.

إن الهدف من هذا العمل هو استعراض آليات العمل ومضاعفات العلاج، وكذلك دراسة الخصائص الوبائية والسريرية لليرقان الأطفال حديثي الولادة.



*Bibliographie*

- [1] Magazine dermato-info.fr /article/les\_traitements \_par\_la lumière
- [2] **Pr jean claude biani**  
association des dermatologues françaises Grenoble Dermazine | Laser dermatologique - Traitement esthétique au laser | La photothérapie UV en dermatologie [www.dermazine.fr/la-photothérapie-uv-en-dermatologie/](http://www.dermazine.fr/la-photothérapie-uv-en-dermatologie/)
- [3] **Dr Antranik Benohanian**  
MD, FRCPC. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (<http://www.adq.org/ophotherapie.htm>)
- [4] **C. COMTE, E. PICOT, J.-L. PEYRON, O. DEREURE, B. GUILLOT**  
Les UVA-1 : propriétés et indications thérapeutiques Formation médicale continue Thérapeutique Annl Dermatologie Vénérologie 2007;134:407-15
- [5] **Thor WR Hansen, MD, PhD, MHA, FAAP; Chief Editor: Ted Rosenkrantz, MD.**  
Neonatal Jaundice Treatment and Management, Medcsepe, 2016, Mars 6
- [6] **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM**  
Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999; 103(1):6-14.

- [7] **Arieh R, Ada T, Amir K, Miri H, David B**  
Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia the Journal of Pediatrics 2008; 152(6):782-787.e2
- [8] **E.Redon, A-C Buvsztejn, C.Loos, A Barboud, J-tselmi**  
Etude retrospective de l'efficacité et de la tolerance de la photothérapie UVBTL01 et de la PUVAthérapie dans le psoriasis palmoplantaire, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2010, 137, issue10,pg 597-603
- [9] **C.Comte,D .Bessis,E. Picot,J-L.PeyronB.Guillot,O.Dereure**  
Traitement des acrosyndromes des connectivites par photothérapie UVA-1. Annales de d dermatologie et vénéréologie, 2009, 136, issue 4,pg 323-329
- [10] **W. Boumlil,H. Ramid, W. Labbardi, H. Fouzia, H. Skal Dahbi, S. Chiheb**  
Efficacité des photothérapies dans le prurit des hémodialysés, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2015,142, pg S682-S683
- [11] **cockington RA**  
A guide of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia pediatrics 1999, 103:6-14
- [12] **Sende A, Calderar**  
Les indications de la photothérapie dans l'ictère néonatal Ann pédiatrie (paris) 1998 ; 45 :655-63

**[13] HEATH, JM., LOWE, J., STEVENS.A and YOUNG.B**

Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather. Bruxelles : Edition de Boeck Université, 2010.

**[14] DRENO, B**

Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008, Vol. 135, pp. 149-152.

**[15] Institut national du cancer.**

Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. [Citation : 1 octobre 2012.] <http://www.e-cancer.fr/>.

**[16] MAIOLO, E.**

Bénéfices et dangers du rayonnement solaire et de sa composante ultraviolette d'après l'INCA, Dossier mélanome de la peau ,2010

**[17] CRICKX, B.**

Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2005, Vol. 132, pp. 7-32.

**[18] Prost-Squarcioni C, Heller M, Freitag S.**

Histologie moléculaire de l'épiderme, de la jonction dermo-épidermique, du derme, du tissu conjonctif et des annexes cutanées. <http://www.histo-moleculaire.com>

**[19] CRICKS B.**

Les quatre populations cellulaires de l'épiderme, Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2005

**[20] Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Iizuka H.**

Lessons from disorders of epidermal differentiation - associated keratins. Histopathology 2002; 17: 331-8.

**[21] DRENO, B.**

Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2008, Vol. 135, pp. 149-152.

**[22] WELSCH, U.**

Atlas d'histologie : cytologie, histologie, anatomie microscopique. Tournai : Lavoisier, 2002. pp. 167-183.

**[23] La Direction générale de la santé de Genève.**

Structure d'un mélanocyte Dosage de l'hydroquinone dans les produits cosmétiques, 2002

**[24] M-F., BRODIN, M., and REUTER, G.**

Soleil et peaux: bénéfiques, risques et prévention. Paris : MASSON AVRIL, 2002.

**[25] Collège des Enseignants en dermatologie de France (CEDEF). Le**

mélanocyte. In : Sémiologie dermatologique. Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF) ; 2011.

**[26] Vander Rest M, Garrone R.**

Collagen family of proteins. *FASEB J* 1991 ; 5 : 2814-23

**[27] RASSNER, G.**

Dermatologie: manuel et atlas. Première partie : structure et fonctions de la peau. Paris : MALOINE, 2006. pp. 5-9.

**[28] Dermatologie manuel et atlas.**

Deuxième partie: dermatoses provoquées par des facteurs physicochimiques. Paris: MASSON, 2006. pp. 102-120

**[29] HEATH, JM., LOWE, J., STEVENS, A. and YOUNG, B.**

Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather. Bruxelles : Edition de Boeck Université, 2010.

**[30] Ibn albaytar.**

Al Jami Li Mufradat al adwia wa'l Aghdia. 1248 Ed. Imprimerie Nationale

**[31] Roelandts R.**

The history of phototherapy *J Am Acad Dermatol* 2002 Jun; 46:926-30

**[32] Louis dutertret.**

Thérapeutique dermatologique; médecine science Flammarion 4eme édition, pg883.

**[33] Parrish JA.**

Phototherapy and photochemotherapy of skin diseases. *J Invest Dermatol.* 1981 Jul;77:167-71

**[34] Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H.**

Light, including ultraviolet. *Journal of Autoimmunity.* 2010. 34. J247-57.

**[35] Amblard P, Aubin F, Beani JC.**

Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 1 ère éd. Paris: Arnette; 2003

**[36] Nichols JA, Katiyar SK.**

Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archives of Dermatological Research.* 2010. 302. 71-83.

**[37] <http://www.uv-damage.org/fr/article/Les-UV-A-SAVOIR/a241.aspx>**

**[38] Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK.**

Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-90.

**[39] Soulié JC.**

Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité. *Médecine & Enfance* 2003 ; 23(5):275-80

[40] <http://www.cliniquedenavarre.com/h/1/2/maternite>

[41] **BEANI, J-C. And JEANMOUGIN, M.**

La photothérapie UVB à spectre étroit dans le psoriasis vulgaire : utilisation pratique et préconisation de la Société Française de Photodermatologie. Annales de dermatologie et de vénéréologie. Janvier 2010, Vol. 137, pp. 21-31.

[42] **M Jeanmougin.**

Photothérapie et photochimiothérapie par ultraviolets Encyclopédie Médico-chirurgicale 98-930-A-10 ; 1999, Elsevier, Paris.

[43] **Doffoel-Hantza V, Sparsa A, Marin B, Durox H, Bonnetblanc JM.**

Intérêt de la photothérapie dynamique topique dans la prise en charge de la maladie de Bowen Ann Dermatol Vénéreol 2009; 136: 822-827

[44] **C. COMTE, E. PICOT, J.-L. PEYRON, O. DEREURE, B. GUILLOT.**

Les UVA-1 : propriétés et indications thérapeutiques ; Formation médicale continue Thérapeutique ; Ann Dermatol Vénéreol 2007;134:407-15

[45] **Rabe JH, et al.**

Photoaging: mechanisms and repair. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006. 55(1). 01/01/2019.

**[46] Zandi S, Kalia S, Lui H.**

UVA1 phototherapy: a concise and practical review. *Skin Therapy Letter*. 2012. 17. 01/04/2014.

**[47] Dogra S, Kanwar AJ.**

Narrow band UVB phototherapy in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2004. 70. 205-9.

**[48] Mahns A, Wolber R, Stab F, Klotz LO, Sies H.**

Contribution of UVB and UVA to UV-dependent stimulation of cyclooxygenase-2 expression in artificial epidermis. *Photochem Photobiol Sci* 2004; 3:257-62.

**[49] Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schopf E, Henz BM, et al.**

High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 10:419-22.

**[50] Dumay O, Karam A, Vian L, Moyal D, Hourseau C, Stoebner P, et al.**

Ultraviolet AI exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: partial protection by a broad-spectrum sunscreen. *Br J Dermatol* 2001; 14:1161-8.

- [51] **Seite S, Zucchi H, Moyal D, Tison S, Compan D, Christiaens F, et al.**  
Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol* 2003; 14: 291-9.
- [52] **Duthie MS, Kimber I, Dearman RJ, Norval M.**  
Differential effects of UVA1 and UVB radiation on Langerhans cell migration in mice. *J Photochem Photobiol B* 2000; 5:123-31.
- [53] **Breuckmann F, von Kobyletzki G, Avermaete A, Pieck C, Kreuter A, Brockmeyer NH, et al.**  
Mononuclear cells in atopic dermatitis in vivo: immunomodulation of the cutaneous infiltrate by medium-dose UVA1 phototherapy. *Eur J Med Res* 2002; 7:315-22.
- [54] **Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, Grether-Beck S, Klotz LO, Tsuji T, et al.**  
Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2004; 12:477-83.
- [55] **Godar DE.**  
Preprogrammed and programmed cell death mechanisms of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. *Photochem Photobiol* 1996; 6:825-30.

- [56] Mempel M, Schmidt T, Boeck K, Brockow K, Stachowitz S, Fesq H, et al.**

Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000; 14:473-80

- [57] Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M.**

Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet* 1997; 35:1295-6.

- [58] Sawada H, Isogai Z, Morita A.**

Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340-400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases. *BMC Dermatol* 2003; 3:2.

- [59] Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, Kreuter A.**

Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004; 296:235-9.

- [60] Trompezinski S, Pernet I, Mayoux C, Schmitt D, Viac J.**

Transforming growth factor-beta1 and ultraviolet A1 radiation increase production of vascular endothelial growth factor but not endothelin-1 in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2000; 143:539-45.

[61] **Kronauer C, Eberlein-Konig B, Ring J, Behrendt H.**

Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells in vitro in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol* 2003; 77:531-4.

[62] **Guhl S, Hartmann K, Tapkenhinrichs S, Smorodchenko A, Grutzkau A, Henz BM, Zuberbier T.**

Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J Invest Dermatol* 2003; 121:837-44.

[63] **M. Jeffrey Maisels, M.B., B.Ch. and Antony F,McDonagh, Ph.D.**

*N Engl J Med* 2008; 358:920-928 February 28, 2008 DOI: 10.1056/NEJMct0708376

[64] **Mreihil K, Madsen P, Nakstad B, Benth JS, Ebbesen F, Hansen TW.**

Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes. *Pediatr Res.* 2015 Jul. 78 (1):56-62.

[65] **Woodgate P, Jardine LA.**

Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid.* 2015 May 22. 2015

[66] **P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, V. Gajdos .**

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né ; 2010 Elsevier Masson SAS 4-002-R-30

[67] **Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM.**

Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103(1):6-14.

[68] **Arieh R, Ada T, Amir K, Miri H, David B.**

Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia? *The Journal of Pediatrics* 2008;152(6):782-787.e2

[69] **Pr Barkat A, Pr Mdaghri Alaoui A, Pr Belahssen A, Pr Bassri B, Pr Hamdani S, Pr Lamdouar Pr Bouazzaoui N.**

Ictère néonatal à bilirubine indirecte 2003. Disponible sur: <file:///localhost/F:/L'ictère%20néonatal%20à%20bilirubine%20indirecte.htm>

[70] **Comité d'étude du fœtus et du nouveau-né .**

Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). *Paediatrics & Child Health* 2007; 12(5):13B-24B.

[71] **Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.**

Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108(1):31-39.

[72] **Labrune P.**

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né *Encycl med chir , pédiatrie* 2000;4-002-R-30: 4P

[73] **Elbaqqali L.**

Les ictères néonataux à bilirubine non conjuguée expérience du service de pédiatrie au HASSAN II Fès : étude rétrospective du Janvier 2002 à Décembre 2003.

[74] **NARANG A, GATHWALA G, KUMAR P.**

Neonatal jaundice: An analysis of 551 cases. *Indian pediatrics* 1997; 34(5): 429-432

[75] **Manning D.**

American academy of pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90:F450-1

[76] **Ebbesen F, Andersson C, Verder H, Grytter C, Pederson –Bjergaard L, Peterson J.R, Schaarup J .**

Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005; 94(1):59-64

[77] **Stanley Ip, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, Maisels J, Lau J, and Subcommittee.**

on Hyperbilirubinemia An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinaemia *Pediatrics* 2004;114(1):130-53

**[78] Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al.**

Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-62.

**[79] Lillian R. Blackmon, Avroy, Fanaroff A, and Tonse N. K, Raju.**

Research on Prevention of Bilirubin-Induced Brain Injury and Kernicterus: National Institute of Child Health and Human Development Conference Executive Summary. *Pediatrics* 2004;114(1):229-

**[80] Hansen TW.**

Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:309-16.

**[81] Manning D, Todd P, Maxwell M, et al.**

Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F342-6.

**[82] Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F.**

Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; 97:1030-4.

**[83] Maisels MJ.**

Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus – not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev* 2009; 85:727-32.

- [84] **Maisels MJ, Buthani VK, Bogen D, et al.**  
Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq$  35 weeks' gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009;124:1193-8.
- [85] **A. Bedu.**  
Hyperbilirubinémies sévères et ictères nucléaires en France en 2011 ; Elsevier Masson ; *Archives de Pédiatrie* 2011;18:17-18
- [86] **KANGAH (D).**  
Contribution à l'étude de l'étiologie des ictères néonataux à l'Hôpital de Treichvi 1 le.(A propos de 110 cas observés de 1968 à 1972 dans le service de Pédiatrie).Thèse, IV1éd., Abidjan, 1974, N° 74.
- [87] **LINN (S.) et al.**  
Epidemiology of neo natal hyperbilirubinemia *Pediatrics*, 1985 Apr , 75 (4) : 770-4.
- [88] **TADY (M.B.), BANDORA (P.), LUKUSA n.), TSHIANI (K.) IZEMENGIA (O.), BUNGA (M).**  
Aspects étiologiques et thérapeutiques des ictères néonataux dans les cliniques universitaires de Kinshasa.*Afr. Med.* , 1982, 21 (197) : 97-100.
- [89] **[wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2009/article89-09.pdf](http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2009/article89-09.pdf)**  
Les ictères néonataux Expérience du CHU Mohammed VI

[90] **G. Defawe**

*Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né.*  
[www.med.univ.rennes1.fr/etud/pediatrie/ictere.html](http://www.med.univ.rennes1.fr/etud/pediatrie/ictere.html)

[91] **Esbjorner E.**

Albumin binding properties in relation to bilirubin and albumin concentrations during the first week of life. Acta Paediatr Scand 1991; 80:400-5.

[92] **M.T. Kneib, I.Hamon, A. Miton, J. M. Hascot**

Prise en charge néonatale des allo-immunisations Rhésus sévère après exsanguinotransfusion in utero : vers une nouvelle stratégie. Arch. Pediatr 2001 : 1078-1082.

[93] **Vert P. Grojean S.**

La toxicité de la bilirubine sur le système nerveux central. Arch. Pediatr 2001;9:1074-1077.

[94] **Cashore WJ.**

Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. J Pediatr 1990; 96:521-7.

[95] **collège des médecins de famille du Canada**

Un mode de prise en charge de l'hyperbilirubinémies chez les nourrissons à terme. Paediatrics and Child health 1999; 4(2):167-170 N°FN98-02.

**[96] Cashore WJ, Oh W, Brodersen R.**

Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. *Acta Paediatr Scand* 1993; 72:415-19.

**[97] Bratild D.**

How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990; 17:449-65

**[98] Maisels MJ.**

Clinical studies of the sequel of hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia in the new bore, Report of the 85<sup>th</sup> Ross Conference on Paediatric Research. Columbus, Oh: Ross Laboratories, 1983:26-38.

**[99] Kramer LI.**

Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969; 118:454-8.

**[100] Virginia A, Moyer, MD, MPH, chul Ahn, PhD, Stephanie Sneed, BS.**

Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice *Arch de pédiatr and adolescent.Med* 2000; 154(4): 391-394

**[101] Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M.**

Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie *Pediatrica* 2006; 17(3):30- 33

- [102] **Poissonier MH, Brossard Y, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, De Lachaux et Cavinié.**

Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. Encycl Med Chir ;(Elsevier, Paris), gynécologie obstétrique, 5-020-A-20, Pédiatrie 1998 ; 4002-R-25, 12 p

- [103] **Chaviniéj, Brossard Y.**

Les incompatibilités sanguines 25 ans après 10 ème journée des techniques avancées en gynécologie- obstétrique, périnatalogie, PMA. Fort-de-France 1995 :669-692

- [104] **É. Zana-Taïeb**

Ictère néonatal ; Nouveau-nés à risques – Pathologies néonatales fréquentes chapitre 4 livre de pédiatrie; 2011 Elsevier Masson pg 47

- [105] **Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D.**

Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia J Pediatr 2008; 152:782-7.

- [106] **P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, V. Gajdos**

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né, 2010, 4-002-R-30, Elsevier Masson

- [107] **Soulié JC.**

Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité. Médecine & Enfance 2003 ; 23(5):275-80.

**[108] Sender A.**

Mesure transcutanée de la bilirubine en 2002. *J Pediatr Puériculture* 2002;15:280-9.

**[109] M. Di Maio M, Besnier S.**

Réflexions autour de la prise en charge en maternité des ictères sévères. *Arch. Pediatr.* 2002 ; 9 : 1083-65

**[110] Labrune P.**

Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Arch Pediatr* 1998; 5:1162-1167.

**[111] Gartner L.M.**

Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994, 15: 422-432.

**[112] Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, et al.**

Outcome among newborns with total serum bilirubin levelsof25mgperdecilitreormore.*NEnglJMed*2006;354:1889-900.

**[113] Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LA, Shapiro SM.**

Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006 ; 117 :474-85.

**[114] P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, V. Gajdos**

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né, 2010, 4-002-R-30,

**[115] Bertini G, MD, Dani C, MD, Tronchin M, PhD, and Firmino F.**

Rubaltelli, MD. Is Breastfeeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice Pediatrics 2001; 107( 3):e41

**[116] Odièvre M.**

Ictère au lait de mère. In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 1998 :85-94

**[117] Van Vliet G, Larroque B, Bubuteishvili L, Supemant K , Leger J .**

Association of française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant. Sex- specific impact of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis on skeletal maturation in term newborns. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2009–13

**[118] Bosma PJ,ChowdhuryJR,BakkerC,GantlaS,DeBoerA,OostraBA, et al.**

The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDPglucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995; 333:1171-5.

**[119] Bosma P.J, et al.**

The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995; 333:1171-1175.

**[120] Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B.**

Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 578-581.

**[121] Sato H, Adachi Y, Koiwai O.**

The genetic basis of Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347: 557-558.

**[122] Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T.**

Contribution of two missense mutations (G71 R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and CriglerNajjar syndrome type II. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1406: 267-273.

**[123] Monaghan G, Foster B, Jurima-Romet M, Hume R, Burchell B.**

UGT\*1 genotyping in a Canadian Inuit population. *Pharmacogenetics* 1997; 7:153-156.

**[124] Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H, Kamataki T.**

The UGT1A1 28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998;8:357-360

**[125] Maruo M.Y, Nishizawa K, Sato H, Doida Y, Shimada M.**

Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103:1224-1227.

- [126] **Kaplan. M, Renbaum .P, Levy-Lahad E., Hammerman C, Lahad A, Beutler E.**

Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc of the Natl Acad Sci USA* 1997;94: 12128-12132.

- [127] **Bosma P.J, et al.**

Sequence of exons and the flanking regions of human bilirubin-UDPglucuronosyltransferase gene complex and identification of a genetic mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type 1. *Hepatology* 1992; 15: 941-947.

- [128] **Labrune P, et al.**

Genetic heterogeneity of Crigler-Najjar syndrome type I : a study of 14 cases. *Hum Genet* 1994; 94: 693-697.

- [129] **[Meloni G, Piga M.T, Cao A.**

Molecular analysis of patients of Sardinian descent with Crigler-Najjar syndrome type I. *J Med Genet* 1997; 34: 122-125.

- [130] **Ciotti M, Obaray R, Martin M.G, Owens I.S.**

Genetic defects at the UGT1 locus associated with Crigler-Najjar type I disease, including a prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1997; 68: 173-178.

**[131] Fox I.J, et al.**

Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 1422-1426.

**[132] Kren B.T, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury N.R, Chowdhury J.R, Steer C.J.**

Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 :10349-10354.

**[133] Bernard O.**

Plaidoyer pour le diagnostic précoce de l'atrésie des voies biliaires. Douze erreurs à ne pas commettre. *Arch Pediatr* 1995 ;2 : 937-9.

**[134] Bernard O.**

Diagnostic des cholestases du nouveau-né et du grand enfant. In: *Journées parisiennes de pédiatrie*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1998. p. 119-24.

**[135] Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP.**

Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975 ;86 :63-71.

- [136] **Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, DommerguesJP.**

Syndromic paucity of interlobular bile ducts [Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia]: review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.

- [137] **Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al.**

Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. *Nat Genet* 1997;16:243-51.

- [138] **Kaplan M, Bromiker R, Schimmel MS, Algur N, Hammerman C.**

Evaluation of discharge management in the prediction of hyperbilirubinemia: the Jerusalem experience. *J Pediatr* 2007;150: 412-7

- [139] **C. Grosse et U. Simeoni**

Ictère néonatal 2010 pg :35 elsevier masson

- [140] **Virginia A, Moyer, MD, MPH, chul Ahn, PhD, Stephanie Sneed, BS.**

Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice *Arch de pédiatr and adolescent.Med* 2000;154(4): 391-394

- [141] **Sgro M, Campbell D, Shah V.**

Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175(6):587-90.

**[142] Carter K, MD.**

Emory Univ School of Medicine, Atlanta, Georgia, Dixon K, Parents of Infants and Children with Kernicterus, Birmingham, Alabama, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, and an EIS Officer, CDC, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Kernicterus in full term infants – United States, 1994-1998. Morbidity and Mortality Weekly Report 2001;50(23):491-4

**[143] [Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH**

Non invasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics 2000;106(2):e17.

**[144] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia.**

Neonatal jaundice and kernicterus. Pediatrics 2001;108:763 –765

**[145] Maisels MJ, Newman TB.**

Jaundice in full term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours. The pediatrician's nemesis. Clin Perinatol 1998;25:295 –302.

**[146] Riskin A, Kugelman A, Abend-Weinger M, Green M, Hemo M, Bader D.**

In the eye of the beholder: How accurate is clinical estimation of jaundice in newborns Acta Paediatr 2003; 92,(5):574-6.

**[147] [Madlon-Kay DJ.**

Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses, physicians, and icterometer. *Pediatrics* 1997;100(3):E3.

**[148] Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D.**

How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns *Clin Pediatr* 2003;42(2):153-8.

**[149] Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD.**

The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117(5):e855-62.

**[150] Dr. Philip**

Beeby Haemolytic jaundice

[www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/jaund2](http://www.cs.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/newprot/jaund2) May 2003.

**[151] [151] Vert P. Grojean S.**

La toxicité de la bilirubine sur le système nerveux central. *Arch. Pediatr* 2001;9:1074-1077

**[152] G. Defawe**

Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né.

[www.med.univ.rennes1.fr/etud/pediatrie/ictere.html](http://www.med.univ.rennes1.fr/etud/pediatrie/ictere.html)

**[153] J. Messer, B. Escande, D. Astruc, J. Matis and Y. Brossard**

L'anémie néonatale de l'incompatibilité Rhésus : y'a-t-il une place pour l'érythropoïétine ? Archives de pédiatrie, volume 7, Issu 12, Décembre 2000, Pages 1264-1267

**[154] M. Clark, Ann Mitchell, Robin Walker**

L'ictère nucléaire et le nouveau-né Le bulletin périnatal Vol. 19, N°1,2002.

**[155] N. Ambalavanan MD**

Division of Neonatology University of Alabama at Birmingham May 2003.

**[156] Steven M. Shapiro, MD**

Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.09.011.

**[157] Hansen TW.**

Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:309-16.

**[158] Sender A, Caldéra R.**

Les indications de la photothérapie dans l'ictère néonatal. Ann Pediatr (Paris) 1998; 45: 655-63.

**[159] Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK.**

Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004 ;28 :326-33.

**[160] Soulié JC.**

Dépister, évaluer, traiter l'ictère du nouveau-né en maternité. *Médecine & Enfance* 2003 ;23(5):275-80.

**[161] [Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK.**

Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344: 581-90.

**[162] Pezzati M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF.**

Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device. *Am J Perinatol* 2002;19(8): 439-44.

**[163] Mills JF, Tudehope D.**

Fibreoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;1CD002060)

**[164] CORTEY A., BERRY M., PERNOT F., LATTES F., GALIAY JC., CHEVALIER M.**

Photothérapie : critères d'indications et choix des modalités, *Archives de pédiatrie*, 2011, Vol 18, N°5S1.

**[165] JEFFREY MAISELS M., ANTHONY F., MEDONAGH Ph. D.**

Phototherapy for neonatal jaundice, *New England Journal of Medicine*, February 2008, 358;9

**[166] KUMAR P., CHAWLA D., DEORARI A.**

La photothérapie par diodes électroluminescentes dans l'hyperbilirubinémie non conjuguée du nouveau-né, *Cochrane Database of systematic Reviews*, 2011, Issue 12.

**[167] American Academy of Pediatrics**

Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics*, 2004, 114;297

**[168] Labrune P.**

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né *Encycl med chir , pédiatrie* 2000 ;4-002-R-30 : 4P

**[169] Badens C, Leclaire M, Collomb J, et al.**

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et ictère néonatal. *Presse Med* 2001;30:524-6.

**[170] Mostapha F.**

Apport de l'exsanguino-transfusion dans l'immunisation foeto-maternelle érythrocytaire « A propos de 74 observations ». Etude rétrospective du Janvier 1980 à Juin 1993. 1994. Thèse Doctorat Médecine, n°324 : 67,76 p

**[171] CLARK M., MITCHELL A., WALKER R.**

L'ictère nucléaire et le nouveau-né en santé. Programme canadien de surveillance pédiatrique. Bulletin périnatal, 2002 Vol 19, N°1.

**[172] Publication du Conseil Supérieur de la Santé n°8366.**

Recommandations en matière d'indications pour l'administration des immunoglobulines. Juin 2010 [En ligne], [Référence du 15 décembre 2012] [www.health.belgium.be/internet2Prd/groups](http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups)

**[173] Kappas A, Drummond GS, Valaes T.**

A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. Pediatrics 2001;108:25-30.

**[174] Nordal EJ, Christensen OB.**

Treatment of Chronic Hand Dermatoses with UVB-TL01. Acta Derm Venereol 2004; 84: 302–304

**[175] Maisels MJ, McDonagh AF**

phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med 2008;358:920-8

**[176] Tan KL.**

The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. Pediatr Res 1982;16:670-4.

**[177] Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK.**

Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004;28:326-33

**[178] KANSKI, J.**

Précis d'ophtalmologie clinique. s.l. : Elsevier, 2011

**[179] louis dutertret.**

Thérapeutique dermatologique ; médecine science Flammarion 4eme édition pg885-889

## *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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله العظيم .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 321

سنة : 2016

## العلاج بالضوء والبرقان الوليدي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: سكيبة التهامي**

المزدادة في: 8 نونبر 1990 بسلا

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العلاج بالضوء - آلية العمل - البرقان الوليدي - علم الأوبئة -  
التشخيص السريري.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية