

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieur Et de La Recherche Scientifique



Université Dr. Moulay Taher Saida



Faculté des sciences - Département de Biologie

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN
BIOLOGIE

Option: Biochimie

Présenté par :

M^{me}. HADJ RAHMOUNE FATIMA ZOHRA

M^{lle}. LARAB NOUR AL HAYET

Sur le thème intitulé :

Évaluation des paramètres biochimiques et hématologique chez les nouveau nés ictériques

Soutenu le : 15.07.2021

Devant la commission de jury, composée de :

Nom et prénom	Grade	Etablissement	Qualité
Mr. SLIMANI Miloud	Prof	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Président
Mr. KAHLOULA Khaled	Prof	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Examineur
M ^{me} . Hadjadj Hassina	MAA	Université de Saida - Dr. Moulay Tahar	Promotrice

Année Universitaire 2020-2021

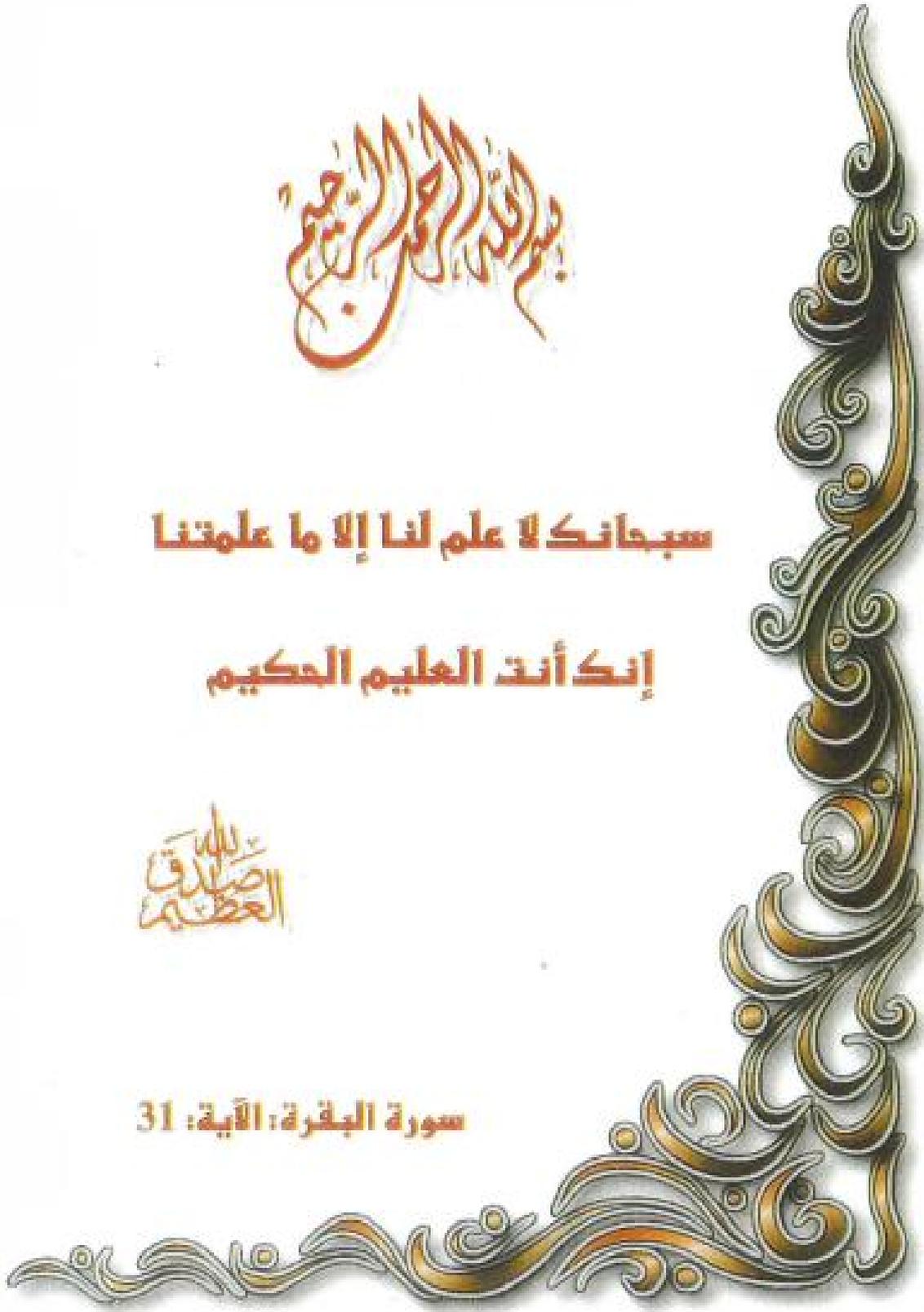
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة، الآية: 31



Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu le tout-puissant, le Miséricordieux, de nous avoir donné la Force et la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous remercions notre encadreur DR. HADJAJ HASSINA, Maitre de conférences l'Université

Dr Moulay Tahar Saida pour son dévouement, ses précieux conseils, et pour nous

Avoir guidés tout au long de nos travaille .

A Pr. SLIMANI MILOUD, Professeur à l'Université Dr Moulay Tahar Saida qui nous a fait

L'honneur de bien vouloir accepter de présider le jury de soutenance.

A P, KAHLOULA KHALED professeur à l'Université Dr Moulay Tahar Saida, nous

Adressons nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'analyser et

Juger notre travail.

*Un merci particulier à **Pr. KAHLOULA ; PR SLIMANI ; DR HADJAJ ; DR HALLA , PR BEROUKECH, PR AMMAM** Pour leurs efforts et leur Travail avec nous au cours des cinq dernières années ; nous avons eu honneur D'étudier A des professeurs comme vous .*

Nos sincères remerciements vont également à l'ensemble de nos enseignants et

Enseignantes qui nous ont accompagnés pendant notre cursus universitaire.

Dédicace

A Mon cher mari, BENAACHOUR ABDALLAH

Merci d'avoir enduré les sautes d'humeur pendant les nombreux mois de Préparation.

Vous avez toujours été amour, soutien, attention, dévouement et surtout Les sacrifices avec lesquels j'ai pu continuer cette aventure et tout combattre les obstacle,

Merci de m'avoir donné une telle vie pleine d'amour, merci pour le fruit de notre amour TAYEB. NAIM ; MOUAAD

Que dieu tout puissant vous préserve de tous les malheurs, et vous procurer santé et longue vie Que ce travail soit pour toi le témoignage de mon grand amour et mon indéniable attachement.

Je vous aime petite famille

*A mes très chers parents, HADJ RAHMOUN Amar / BEL ARBI Nassira
Aucun mot ni aucune dédicace ne sauraient exprimer le respect, la profonde gratitude et l'amour éternel que j'ai pour vous.*

Vous avez guidé mes premiers pas et vous étiez toujours une source d'amour et de sacrifices.

Merci pour votre confiance, votre soutien inconditionnel et l'estime que vous m'avez toujours donnée.

Tu nous as appris la discipline, l'honnêteté et la persévérance.

J'espère réaliser votre rêve et répondre aux espoirs que vous m'avez fondés en moi.

.Puisse Dieu tout puissant vous préserver de tous les malheurs, et vous Procurer santé et longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour

A ma sœur hayat merci merci pour la vie qui ma donnée une amie comme toi

Mon amie compagnon sur mon chemin khadija

merci d'être a mes cotes dans l'adversité la plus difficile .

Tout mes collègues de la promotion biochimie (2020_2021)

Mes collègue de travaille qui ma soutenu



Dédicace

A mon très cher papa

*Aucune dédicace ne saura exprimée Lamour ; l'estime et le respect que
J'ai pour Toi*

*A ma très chère maman dont la lumière illumine ma vie
Que dieu vous protège et que la réussite soit toujours a ma portée pour
que je Puisse vous combler de bonheur et que vous soyez fière de moi*

A mes frères Ikram Mohamed

A tout ma famille « LARAB »

*Sans oublier mon binôme ma sœur HADJ RAHMOUN Fatima
ZOHRA avec qui j'ai élaboré mon projet de fin d'étude. Je ne*

T'oublierai jamais debout a cote de moi

A tous mes collègues de Master 2 Biochimie et physiologie cellulaire

Chacun par son nom en Particulier

*A tout les personnes qui comptent pour moi, intervenues dans ma vie
a un moment ou a un autre et qui mont accompagne, soutenu et par un*

Mot mont donne la force de continuer...

Ma grand mère : Mama Bakhta

Mon grand frère : Abdallah

Mes belles sœurs : Zineb ; Alia ; Fatima ; Mbarka . FADILA

Mes chers copines Kheira . HALIMA . HOUDA . ASMA . NADA

Mes petits frères : Tayeb . Naim . Mouaad . Yasmin . Ahmed . Djamel . Madjid . Aridj . Ritadj

A mon fiancé Sadek

Résumé

L'ictère, symptôme extrêmement fréquent en période néonatale, impose une démarche diagnostique rigoureuse. Si l'évolution est souvent favorable en cas d'ictère physiologique, l'ictère pathologique peut néanmoins évoluer vers la neurotoxicité avec un risque de séquelles définitives.

Le But de notre étude est de décrire le profil clinique, para clinique et thérapeutique de l'ictère néonatal ainsi que son aspect évolutif.

Nous avons effectué une étude rétrospective sur 58 cas d'ictère néonatal colligés au service de néonatalogie de l'établissement spécialisé HAMDANE BAKHTA durant une période de trois mois. Les données anamnestiques, cliniques et biologiques collectées à partir des dossiers médicaux et reportées sur des fiches d'exploitations, dans le but d'une analyse statistique. Une prédominance masculine a été enregistrée avec 61 % des cas. 54 % des nouveau-nés sont prématurés. L'ictère est précoce et physiologique dans la majorité des cas (84%), et les taux de bilirubinémie à l'admission variaient entre des extrêmes de 42.88 mg/l à 374.92 mg/l. Les étiologies sont dominées par les ictères physiologiques suivies d'incompatibilités ABO suivies d'incompatibilité rhésus, les causes infectieuses n'étaient pas rencontrées dans notre étude. Le traitement repose essentiellement sur la photothérapie associée au traitement étiologiques.

Vu nos résultats, les efforts de prévention doivent être axés sur l'immunoprophylaxie anti-D, le dépistage précoce de l'ictère en maternité et après sortie pour l'incompatibilité ABO ainsi que la prévention des infections maternofoetales.

Mots clés : bilirubine, ictère, pathologie, photothérapie, hyperbilirubinémies . Physiologie

Abstract

Jaundice, an extremely common symptom in the neonatal period, requires a rigorous diagnostic process. While the outcome is often favorable in physiological jaundice, pathological jaundice can nevertheless progress to neurotoxicity with a risk of permanent sequelae.

The aim of our study is to describe the clinical, para-clinical and therapeutic profile of neonatal jaundice as well as its evolutionary aspect.

We carried out a retrospective study on 58 cases of neonatal jaundice collected in the neonatal department of the specialized establishment HAMDANE BAKHTA during a period of three months. Anamnestic, clinical and biological data collected from medical records and reported on operations sheets, for the purpose of statistical analysis. A male predominance was recorded with 61% of cases. 54% of newborns are premature. Jaundice is early and physiologic in the majority of cases (84%), and admission bilirubin levels ranged from extremes of 42.88 mg / L to 374.92 mg / L. The aetiologies are dominated by physiological jaundice followed by ABO incompatibilities followed by rhesus incompatibility, infectious causes were not encountered in our study. The treatment is essentially based on phototherapy associated with the aetiological treatment.

Given our results, prevention efforts should focus on anti-D immunoprophylaxis, early detection of jaundice in the maternity ward and after discharge for ABO incompatibility, and prevention of maternofetal infections.

Keywords: bilirubin, jaundice, pathology, phototherapy, hyperbilirubinemia. Physiology.

ملخص:

يتطلب اليرقان ، وهو عرض شائع للغاية في فترة حديثي الولادة ، عملية تشخيص صارمة. في حين أن النتيجة غالباً ما تكون مواتية في اليرقان الفسيولوجي ، إلا أن اليرقان المرضي يمكن مع ذلك أن يتطور إلى تسمم عصبي مع خطر حدوث عقابيل دائمة. الهدف من دراستنا هو وصف المظهر السريري وشبه السريري والعلاجي لليرقان حديثي الولادة بالإضافة إلى جانبه التطوري. أجرينا دراسة بأثر رجعي على 57 حالة من حالات اليرقان الوليدي التي تم جمعها في قسم حديثي الولادة في المؤسسة المتخصصة حمدان بخطة خلال فترة ثلاثة أشهر. البيانات السريرية والبيولوجية التي تم جمعها من الملفات الطبية والمذكورة في أوراق العمليات كانت موضوع تحليل إحصائي على برنامج Excel. تم تسجيل غلبة الذكور بنسبة 61٪ من الحالات. 54٪ من الأطفال حديثي الولادة خدج. اليرقان مبكر وفسيولوجي في معظم الحالات (54٪) ، وتراوحت مستويات البيليروبين من 42.88 مجم / لتر إلى 374.92 مجم / لتر. يهيمن اليرقان الفسيولوجي على المسببات المرضية متبوعاً بعدم توافق ABO متبوعاً بعدم توافق الريسوس ، ولم تتم مواجهة الأسباب المعدية في دراستنا. يعتمد العلاج أساساً على العلاج بالضوء المرتبط بالعلاج المسبب للمرض. بالنظر إلى النتائج التي توصلنا إليها ، يجب أن تركز جهود الوقاية على الوقاية المناعية المضادة لـ D ، والكشف المبكر عن اليرقان في جناح الأمومة وبعد الخروج من المستشفى لعدم توافق ABO ، والوقاية من العدوى الأمومية.

الكلمات المفتاحية: البيليروبين ، اليرقان ، علم الأمراض ، العلاج بالضوء ، فرط بيليروبين الدم. علم

وظائف الأعضاء

Table Des Matières

Remerciement	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
Table des matières	
Introduction	01
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie et de la vésicule biliaire	
1. Anatomie et physiologie du foie	05
1.1 Définition	05
1.2 Forme et consistance	06
1.3 Anatomie	06
1.3.1 Configuration externe	06
1.3.1.1. La face diaphragmatique ou face supérieure	06
1.3.1.2 La face viscérale ou face inférieure	07
1.3.2. Segmentation hépatique (selon Couinaud)	08
1.3.4. Vascularisation du foie	10
1.3.5. La voies biliaires intra et extra hépatique.....	11
1.4. Structure	12
1.5. Physiologie Et fonction du foie	13
1.5.1. métabolisme	13
1.5.2. synthèse de protéines	13
1.5.3. détoxification	14
1.5.4. production de la bile	14
2. Système biliaire.....	15
2.1. la vésicule biliaires.....	15
2.1.1. Définition	15
2.1.2 Fonction de la vésicule biliaire.....	15
2.1.3. Physiologie de la vésicule biliaire.....	16
2.2 La bile	17
2.1. Définition	17
2.2. La sécrétion	17
2.3. Composition De La Bile	17
2.4 Fonction de la bile	18
3. La bilirubine	19
3.1 Définition	19
3.2 Caractères physico-chimiques	19
3.3 Origine De bilirubine	20
3.4 Transport De bilirubine	21

3.5 Métabolisme	22
3.5.1 Transport plasmatique.....	22
3.5.2 temps hépatique	22
3.5.3. Etape post-hépatique.....	25
3.6 Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale	26
3.6.1 Production augmentée de bilirubine en période néonatale	26
3.6.2 Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale.....	26

Chapitre II : Ictère du nouveau-né

1. Définition de l'ictère	28
2. Epidémiologie.....	29
3. Physiopathologie	30
3.1. Circonstances physiologiques	30
3.2 Circonstances pathologiques	30
Etiologie	31
4.1. L'ictère à bilirubine non conjuguée	31
4.1.1: L'ictère simple	31
4.1.1.1: physiologique.....	31
4.1.1.2 Ictère au lait de mère	31
4.1.2.1.1 :L'ictère hémolytique du nouveau-né	32
4.1.2.1. Les ictères par incompatibilité fœto-maternelles	32
4.1.2.1.2.1. Incompatibilité ABO.....	32
4.1.2.1.3. Incompatibilité Rhésus	33
4.1.2.2. Hémolyses constitutionnelles	35
4.1.4. Ictère de l'hypothyroïdie	35
5..Anomalies de la glucurono-conjugaison.....	35
A. Ictère de la maladie de Gilbert	35
B. Ictère des maladies de Crigler-Najjar	35
4.1.5. L'infection néonatale	36
4.2. L'ictère à bilirubine conjuguée	36
Cholestase	36
A. la cholestase intrahépatique	37
B. la cholestase extra-hépatique	38
5. Complications des ictères à bilirubine non-conjuguée	38
A : Encéphalopathie hyperbilirubinémique	38

Chapitre III : Diagnostique clinique et biologique de nouveau-né

1.Diagnostique clinique	41
1.1.La loi de Kramer	41
1.2.Le bilirubinomètre	41
2.Diagnostique biologique	42
Examen hématologique	42
. Les examens immunologiques	43
. Examen biochimique	44
1. Bilirubine totale et direct	44
Test de Coombs	44

Diagnostique étiologique	44
4. Traitement	45
. Traitement par photothérapie	45
4.2. Traitement pharmacologique	48
L'albumine	48
4.3. L'exsanguino-transfusion (EST)	49
4.4 Traitement Chirurgicale	50
Objectif	53
Présentation de la structure de stage	53
. Matériels et méthodes	54
3.1. Population de l'étude	54
3.2. Prélèvement sanguin	54
3.3. Transport et conservation des échantillons	55
4. Mesures et contrôles	55
4.1. Matériel utilisés	55
4.2. Les examens biochimiques	57
. Bilirubine total et directe	57
- Principe	57
- Mode opératoire	58
. Principe de la spectrophotométrie	59
. Eléments de base de l'appareil	59
Valeurs normales	59
- Valeurs pathologiques	60
4.3 Examen hématologique	60
FNS.....	60
- Principe	60
Numération sanguine	60
Formule sanguine	61
4.4. Examen immunologique	62
Protocole	63
Expression et analyse statistique des résultats	64
Difficultés et limites de l'étude	66
Résultats et discussion	66
1. Résultats Epidémiologiques	66
1.1. Incidence d'ictère néonatal physiopathologique	66
1.2. Types d'ictère.....	67
1.3. Répartition de l'ictère néonatale selon le sexe	68
1.4. age gestationnelle	68
1.5. Les Incompatibilités foeto-maternelles.....	69
1.5.1. L'incompatibilité dans le système ABO	69
Groupage de la mère et du nouveau-né	71
1.6. Répartition des cas en fonction des causes d'ictère	71
1.6.1. Les incompatibilités dans le système ABO.....	71
1.6.2. Les incompatibilités de rhésus	72

1.6.3 . Ictère nucléaire	72
1. 7. Répartition des nouveau- nés selon le type de bilirubinémie	73
1 .8. Age apparition de l'ictère	73
1.9. Répartition selon le type de photothérapie.....	74
2. Données biologiques	75
2 .1.Taux de la bilirubine indirecte	75
2.2. Taux d'hémoglobine	75
2.3. Taux de leucocytes	78
Conclusion générale	80
Références bibliographiques	82
Annexes	94

Liste Des Figures

<i>Figure 01 : Le foie (Binsse S.Charon S.2008)</i>	04
<i>Figure 02 : L'appareil digestif humain (Oriana et al., 2015)</i>	05
<i>Figure 3 : la face supérieure (Gosling et al ; 2003)</i>	07
<i>Figure 04 : Face Inférieure (Gosling et al., 2003)</i>	08
<i>Figure 5 :Segmentation hépatique (D'après Frexinos. J, 1988)</i>	10
<i>Figure 6 : vascularisation hépatique (j .F.DIVERNOIS.2011)</i>	11
<i>Figure 7 :Structure du foie –(Sherwin, J.E., and Overnolte, R, 1984)</i>	12
<i>Figure 8 : Structure du lobule hépatique (Sherwin, J.E., and Overnolte, R. 1984)</i>	13
<i>Figure 09 : Schéma de la vésicule biliaire (Tiribelli, C., and Ostrow, D ,1989.).</i>	13
<i>Figure 10 : La composition de la bile (Tiribelli, C., and Ostrow, D. 1989.)</i>	15
<i>Figure 11 :Structure linière et dimensionnelle chimique de la bilirubine(Schlumpf and maris : 2007)</i>	18
<i>Figure 12 : métabolisme de la bilirubine (Pr Jean Claude Biani)</i>	20
<i>Figure 13: Métabolisme hépatique de la bilirubine. (Schmid ; 1978)</i>	21
<i>Figure 14 : catabolisme de l'hémoglobine D'après (Cantarow et Trumper, 1962)</i>	23
<i>Figure 15 .Ictère chez un nouveau-né. (Cortey, A., Renesme, L., et al ;(2017)</i>	25
<i>Figure 16. Epidémiologie d'ictère néonatale au monde (Schlumpf and maris. 2007.)</i>	29
<i>Figure 17 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né. (Roselyne L'Italien, Leblanc, 2008)</i>	29
<i>Figure 18: la physiopathologie du syndrome cholestatique (Erlinger, S. (2012).)</i>	33
<i>Figure 19 : Couleur des selles : de gauche à droite : normale, décolorée, blanche (E. Gonzales et E. Jacquemin,janv ;2006)</i>	37
<i>Figure 20 : Encéphalopathie bilirubinémique chez un nouveau-né à l'autopsie (U. F. O. Themes, « 12. Neurosurgery », Basicmedical Key, déc. 09, 2016.)</i>	37
<i>Figure 21 : Evaluation visuelle de l'INN (Kramer LI , 1969)</i>	38
<i>Figure 22: Bilirubinomètre</i>	41
<i>Figure 23: Mécanisme d'action de la photothérapie (Sawyer T.2015)</i>	42
<i>Figure 24 . Appareil de photothérapie conventionnelle (KREO, Z. (2021))photothérapie intensive</i>	46
<i>Figure 25 . Appareil photothérapie intensive (KREO, Z. (2021)</i>	47
<i>Figure 26. Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement de photothérapie (Megarbane, B. 2008)</i>	48
<i>Figure 27: Illustration schématique du principe de l'EST selon le CNRHP(KREO, Z , 2021)</i>	49
<i>Figure 28. Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement d'exsanguinotransfusion (Cortey, A , 2011)</i>	49

<i>Figure 29. Etablissement hospitalier de maternité et d'enfance HAMDANE BAKHTA .SAIDA</i>	53
<i>Figure 30 : La Salle de prélèvement maternité HAMDANE_BAKHTA</i>	55
<i>Figure 31. Matérielle et réactifs</i>	56
<i>Figure 32. L'examen biochimique de la bilirubine</i>	57
<i>Figure 33. Coulter FNS.</i>	62
<i>Figure 34 . les principaux réactifs de GS</i>	63
<i>Figure 35 .Incidence d'ictère néonatal</i>	66
<i>Figure 36 .Types d'ictère</i>	67
<i>Figure 37 .Répartition des nouveau-nés selon le sexe</i>	68
<i>Figure 38 .âge gestationnelle : (prématuré / à terme)</i>	69
<i>Figure 39 : Groupage de la mère</i>	70
<i>Figure 40 : groupage de nouveau née</i>	70
<i>Figure 41. Les incompatibilités dans le système ABO</i>	71
<i>Figure 42 : Rhésus de la mère</i>	72
<i>Figure 43: Age apparition de l'ictère</i>	74
<i>Figure 44: Répartition selon le type de photothérapie</i>	74
<i>Figure 45 .taux de bilirubine indirecte,</i>	76
<i>Figure 46: le taux d'hémoglobine chez les nouveau-nés ictériques (physiologiques et pathologiques).</i>	77
<i>Figures 47 : le taux de leucocytes chez les deux groupes de nouveau-née .</i>	78

Liste Des Tableaux

<i>Tableau 01. Les différences entre BD et BID</i>	23
<i>Tableau 02. Valeurs de référence de bilirubine totale chez le nouveau-né et les adultes</i>	24
<i>Tableau 3 : Bilirubine libre (indirecte)</i>	24
<i>Tableau 4 : Bilirubine conjuguée (directe)</i>	24
<i>Tableau 5 : Les Valeurs de référence en hématologie pédiatrique, Hématologie de l'enfant.</i>	45
<i>Tableau 6: Préparation des solutions dans les tubes:</i>	58
<i>Tableau 7: Les Valeurs de référence en biochimie pédiatrie séméiologie biologique.</i>	60

Liste Des Abreviations

A.hemolitique : anémie hemolitique

ABO : les groups sanguine

AGNE : acide gras non-estérifiées

Anti A : anti gene A

Anti B : anti gene B

Anti D : Anti corp D

Anti D : Anti gene D

BD : bilirubine direct

BGT : bilirubine glucoronyl transférase

BHE : barrière hemato-encephalique

BID : bilirubine indirect

BNC : bilirubine non conjugué

BR : bilirubine

BTC : bilirubinometre transcutané

CCMH : concentration corporel moyen en hemoglobine

CHOL : cholestérol

CO : monoxide de carbone

DMSO : diméthyl sulfoxyde

EDTA : ethylene diamine tetra acetate

EHA : encephalopathie hyper bilirubinémique aigue

EST : exanguino – transfusion

F : féminin

FE : fer

FNS : formule numération sanguin

Fonction NH : fonction amine

G6PD : glucose-6-phosphate dehydrogenase

GGT : gamma GT

GR : globule rouge

GS : groupage sanguin

HB : hemoglobine

IGG : immuno globuline g

INN : infection neonatal

J2 : jour 2

M : masculin

NaHCO₃ : bicarbonate de soude

NN : nouveaux née

OMS : organisation mondiale de la santé

PAL : phosphatase alcaline

PATH : pathologique

PH : potentiel hydrogène

PM : poid moléculaire

R1 : réactif 1

RH : Rhesus

TG MH : teneur globulaire moyen en hemoglobine

TG : triglycéride

TGO : aspartame aminotransférase

TGP : alanine aminotransférase

UDP : urine diphosphate

UDPGT : urine diphosphate glucuronyl transférase

V : veine

VGM : volume globulaire moyen

Vit A : vitamine A

Introduction

Introduction

L'ictère néonatal est défini comme coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses causées par un dépôt de bilirubine dans ces tissus (**Newman J.2007**). Il apparaît pour des valeurs de bilirubinémie supérieures à 29-47 mg/l. C'est un symptôme extrêmement fréquent en période néonatale. Cette fréquence élevée est due à un métabolisme particulier de la bilirubine à cet âge. La bilirubine est un pigment qui provient essentiellement de la dégradation de l'hémoglobine.

L'ictère est dit précoce lorsqu'il apparaît dans les premières 24 heures de vie, tardif lorsqu'il apparaît après J7 de vie et prolongé lorsqu'il persiste après j14 de vie.

L'ictère peut-être soit à bilirubine libre (ou non conjuguée) soit à bilirubine conjuguée. La bilirubine libre est aussi appelée bilirubine indirecte, elle est liposoluble. La bilirubine conjuguée est hydrosoluble et connue sous le terme de bilirubine directe. Les ictères à bilirubine libre sont de loin les plus fréquents en période néonatale en raison du métabolisme particulier de la bilirubine à cet âge. Les ictères à bilirubine conjuguée posent quant à eux des problèmes diagnostiques et thérapeutiques différents. L'ictère à bilirubine libre présente une évolution le plus souvent bénigne . (**Bourillon A ;2003**)

L'ictère 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 200 mg/l, et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 250 mg/l. Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement . (**Riskin A et al ... ;2008**)

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 maternofoetale, 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 . . (**Labrune P, Gajdos V ;2010**)

Les objectifs de ce travail sont donc:

1. Connaitre le métabolisme de la bilirubine
2. Identifier les signes de gravité de l'ictère néonatale
3. Faire le diagnostic d'une incompatibilité sanguine fœto-maternelles
4. Reconnaître les bases de prise en charge d'un nouveau-né présentant un ictère néonatale.

Partie 1

Etude bibliographique

Chapitre 1

Anatomie et physiologie du foie

et de la vésicule Biliaire

I. Foie

1. Anatomie physiologique du foie

1.1 Définition

Le foie est l'organe viscéral le plus volumineux du corps humain. C'est une glande abdominale unique et asymétrique appartenant au système digestif de couleur rouge brun.(**Flament et al., 1982**). Le poids moyen du foie d'environ 1 500 g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant qu'il est gorgé de sang : de 2300 à 2600 g (**Marc, 2012**). Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dans la zone appelée hypochondre droit, juste sous la cage thoracique et le diaphragme, cet organe est partiellement protégée par les cotes,(**Flament et al., 1982**)

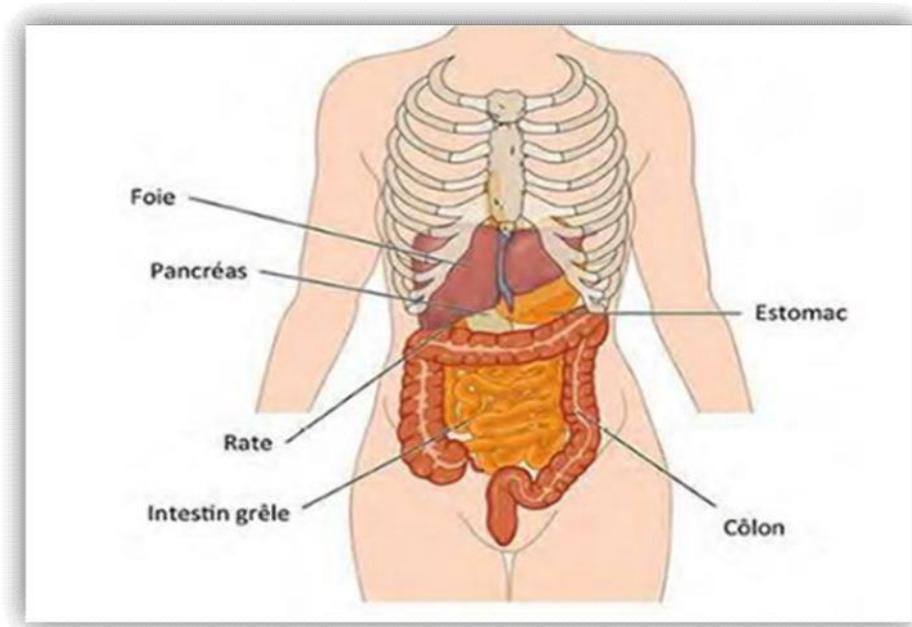


Figure 02 : L'appareil digestif humain (Oriana et al., 2015)

1.2 Forme et consistance :

La forme de foie est comparée à la moitié supérieure d'un ovoïde horizontal à grosse Extrémité droite. Sa couleur est rouge brun, sa consistance est ferme, mais friable ; il est Entouré d'une capsule fibreuse mince et résistante, la capsule de Glisson. Ses dimensions Moyennes chez l'adulte sont de : 28 cm de longueur, 15 cm dans le sens antéro-postérieur et 6 8cm d'épaisseur maximale à droite. Ses dimensions sont relativement plus élevées chez le Nouveau nés et l'enfant que chez l'adulte .(Mellal, 2010).

1.3 ANATOMIE

C'est au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et les nerfs, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires .C'est un Organe très malléable, il se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins ; ces éléments sont en grande partie responsables de sa morphologie externe. Il est entouré partiellement de péritoine et enveloppé d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine, sur sa face inférieure, pour former le hile hépatique. (Balcou-Debussche, M. (2009))

1.3.1 Configuration externe :

- Dans l'ensemble, le foie peut être comparé au segment supérieur d'un ovoïde dont le grand axe serait transversal à surface lisse. Il se subdivise en deux faces, diaphragmatique et viscérale ; séparées l'une de l'autre par deux bords, antérieur et postérieur. (Castaing , D; Veilhan , L.A, 2006).

1.3.1.1. La face diaphragmatique ou face supérieure :

- Cette face est convexe, lisse, unie et regarde à la fois en haut, en avant et à droite. Sa limite antérieure est le bord antérieur du foie et sa limite postérieure est indiquée par la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire. (Castaing , D; Veilhan , L.A, 2006).

- La face diaphragmatique du foie est divisée en deux lobes, droit et gauche, par le ligament suspenseur du foie qui est un repli du péritoine, tendu de la face supérieure du foie au diaphragme. Le lobe droit est fortement convexe. Le lobe gauche est beaucoup plus petit que le droit, moins saillant et présente même, vers sa partie moyenne, sur le centre phrénique, en regard du péricarde, une légère inflexion appelée empreinte cardiaque parce qu'elle est déterminée par le cœur (Henri , R; André, D;, 2002).

- La face supérieure se moule en haut sur la concavité du diaphragme. Sa partie latérale droite est à peu près entièrement recouverte par la cage thoracique et s'élève, comme le diaphragme, jusqu'au quatrième espace intercostal. En avant, elle entre en contact avec la paroi abdominale antérieure, le long du rebord inférieur de l'hémothorax droit (Castaing , D; Veilhan , L.A, 2006)

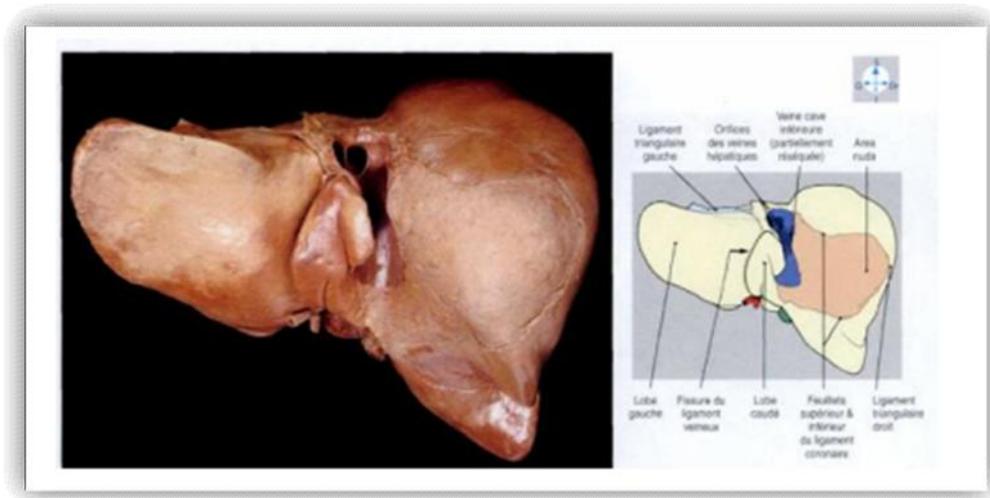


Figure 3 : la face supérieure (Gosling et al ; 2003)

3.1.1.2 La face viscérale ou face inférieure :

- Cette face, irrégulièrement plane, regarde-en bas, en arrière, et à gauche. Elle est parcourue par trois sillons, deux sillons antéro-postérieurs ou longitudinaux (gauche et droit) et un sillon transversal. Le sillon sagittal gauche est déterminé par la fissure du ligament rond, le sillon droit correspond à la fosse de la vésicule biliaire et le sillon transversal relie les deux sillons sagittaux constituant ainsi le hile hépatique (**Henri , R; André, D;, 2002**).

- Les trois sillons de la face inférieure du foie découpent sur cette face quatre segments ou lobes : le lobe gauche, le lobe droit, le lobe carré et le lobe de Spiegel,

- **Lobe gauche** : le lobe gauche est en dehors du sillon antéro-postérieur gauche. Sa surface concave s'appuie et se modèle sur la face antérieure, convexe, de l'estomac (empreinte gastrique).

- **Lobe droit** : le lobe droit est moins étendu sur la face viscérale que sur la face diaphragmatique du foie. Sa surface creusée de dépressions larges, superficielles, qui sont les empreintes des organes sur lesquels le lobe droit repose et se modèle.

- **lobe carré** : il est limité par le sillon de la veine ombilicale à gauche, la fossette cystique à droite, le bord antérieur du foie en avant et le hile en arrière. Il est allongé dans le sens antéro-postérieur et se rétrécit un peu d'avant en arrière. Le lobe carré recouvre la partie horizontale de l'estomac, le pylore, la partie du duodénum attenante au pylore et le segment pré pancréatique du colon transverse.

- **lobe de Spiegel** : il est placé en arrière du hile, entre le sillon du canal veineux et le sillon de la veine cave inférieure. Il est allongé de haut en bas et appartient presque entièrement au segment postérieur de la face viscérale du foie. L'extrémité inférieure du lobe de Spiegel est occupée par deux tubercules, l'un droit, l'autre gauche, séparés l'un de l'autre

par une légère dépression en rapport avec la veine porte. Le tubercule gauche, arrondi, est appelé tubercule papillaire. Le tubercule droit est un tubercule caudé. Il est ainsi appelé parce qu'il émet vers la droite un prolongement connu sous le nom de processus caudé ; le processus caudé sépare l'extrémité postérieure de la fossette cystique de l'extrémité inférieure de la gouttière de la veine cave inférieure (Castaing , D; Veilhan , L.A, 2006).

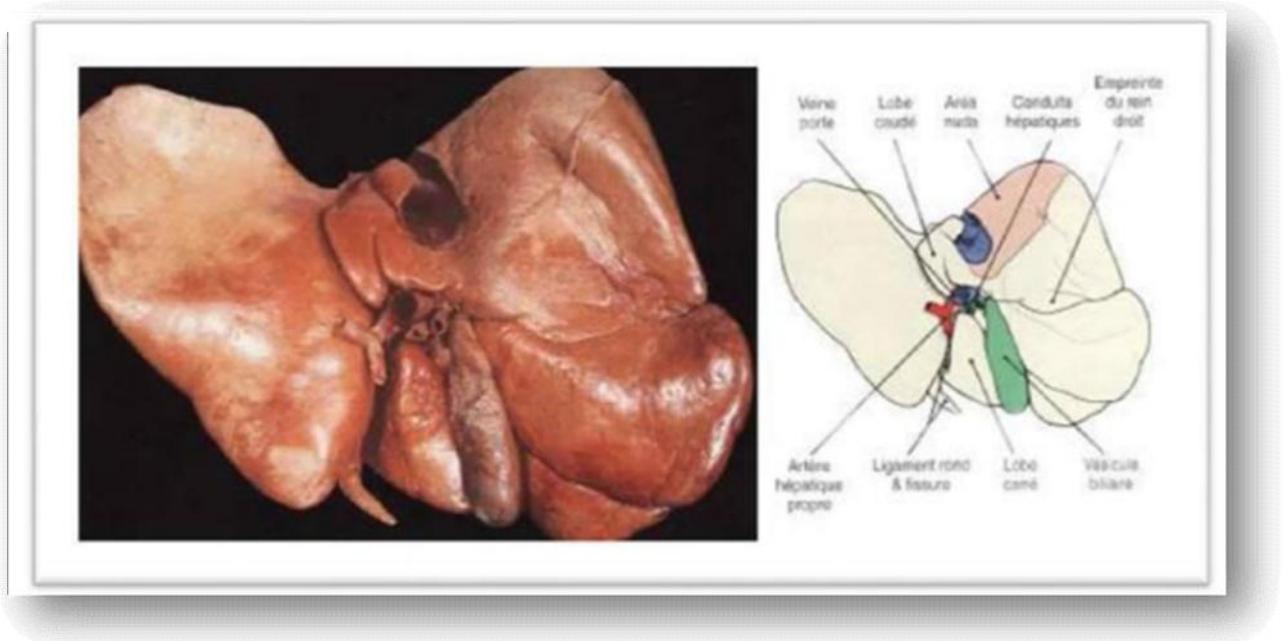


Figure 04 : Face Inférieure (Gosling et al., 2003)

1 .3 .2.Segmentation hépatique (selon Couinaud) :

- Claude Couinaud est un chirurgien et anatomiste français qui a apporté des contributions significatives dans le domaine de la chirurgie hépatobiliaire. Il a réalisé des études anatomiques détaillées du foie et était le premier pour décrire son anatomie segmentaire (Couinaud , C;, 2002).

- La segmentation portale est basée sur la distribution du pédicule hépatique à l'intérieur de l'organe, entouré de son appareil glissonien. La veine porte en est naturellement l'élément directeur.

- La division du tronc de la veine porte en deux branches droite et gauche, définit deux foies (droit et gauche) qui ne se superposent pas à la séparation externe des deux lobes. Ces foies, gauche et droit, sont séparés par un plan désigné par Couinaud comme étant « la scissure principale ou médiane ». A la face inférieure du foie cette scissure suit le fond de la fossette cystique, coupe le hile au milieu et aboutit au bord gauche de la veine cave inférieure, définissant ainsi le pédicule hépatique gauche et droit (Henri , R; André, D;, 2002).

- Chaque branche portale se divise en deux branches définissant des secteurs (paramédians et latéraux), et la division de chaque branche sectorielle en deux branches crânielles et caudales définit des segments. Les artères ont une distribution analogue sans se superposer strictement au cheminement portal alors que les veines sus-hépatiques se situent dans des plans distincts de ceux des segments et des secteurs (**Castaing , D; Veilhan , L.A, 2006**).

- En résumé, la distribution du pédicule hépatique comprend cinq secteurs : le secteur dorsal qui est à cheval sur les deux foies ; les quatre autres, paramédians et latéraux, composent le foie gauche et droit. Les secteurs sont divisibles en deux segments, sauf le secteur dorsal et latéral gauche qui restent mono-segmentaires. Ainsi on compte huit segments : ils sont numérotés sur la face inférieure du foie, en tournant autour du tronc porte, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le huitième segment n'apparaissant que sur la face dorsale. Chaque segment possède son propre système de vascularisation et de drainage biliaire :

Le segment 1 correspond au lobe caudé et à la partie du foie en avant de la veine cave.

Le segment 2 correspondant au secteur postérieur gauche.

Les segments 3 et 4 constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale et du ligament rond.

Le segment 5 correspondant à la partie inférieure et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit.

Le segment 6 correspondant à la partie inférieure et le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit (**Couinaud, C;, 1993**). Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2, et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5. Il faut noter que les limites du segment 1 sont en fait assez imprécises, car il ne possède pas de pédicule unique et appartient par ses pédicules vasculaires giLsoniens au foie droit et au foie gauche. Il est drainé par plusieurs petites veines hépatiques (les veines spigeliennes) directement dans la veine cave inférieure. D'après Couinaud, le segment I ne serait que la partie gauche d'un secteur dorsal, correspondant à toute la partie du foie située en avant de la veine cave. Ce secteur dorsal comprendrait un neuvième segment situé à droite et juste en avant de la veine cave (**Couinaud , C, 1981**)

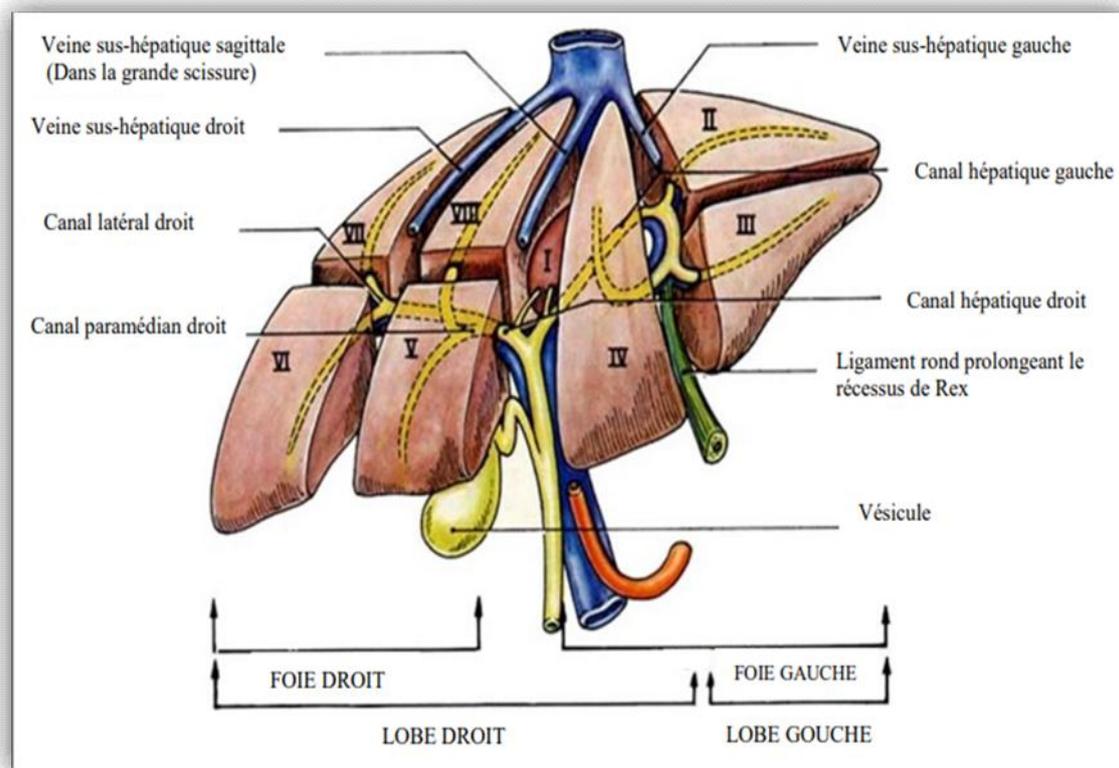


Figure 5 :Segmentation hépatique (D'après Frexinis. J, 1988)

1.3.3.Vascularisation du foie

- Une proportion de 25 % du sang qui arrive au foie est oxygénée et provient de l'artère hépatique. Le foie reçoit 75 % de sang par la v. porte (plus de 1 L par minute). Elle recueille le sang veineux des organes intra-abdominaux et se divise en de nombreuses branches immédiatement après son entrée dans le foie.

- Le sang de la v. porte contient entre autre les nutriments absorbés dans l'intestin, les produits de dégradation en provenance de la rate, les hormones du pancréas et d'autres substances qui ont déjà en partie été absorbées par la muqueuse gastrique (comme par exemple l'alcool).(j .F.DIVERNOIS.2011)

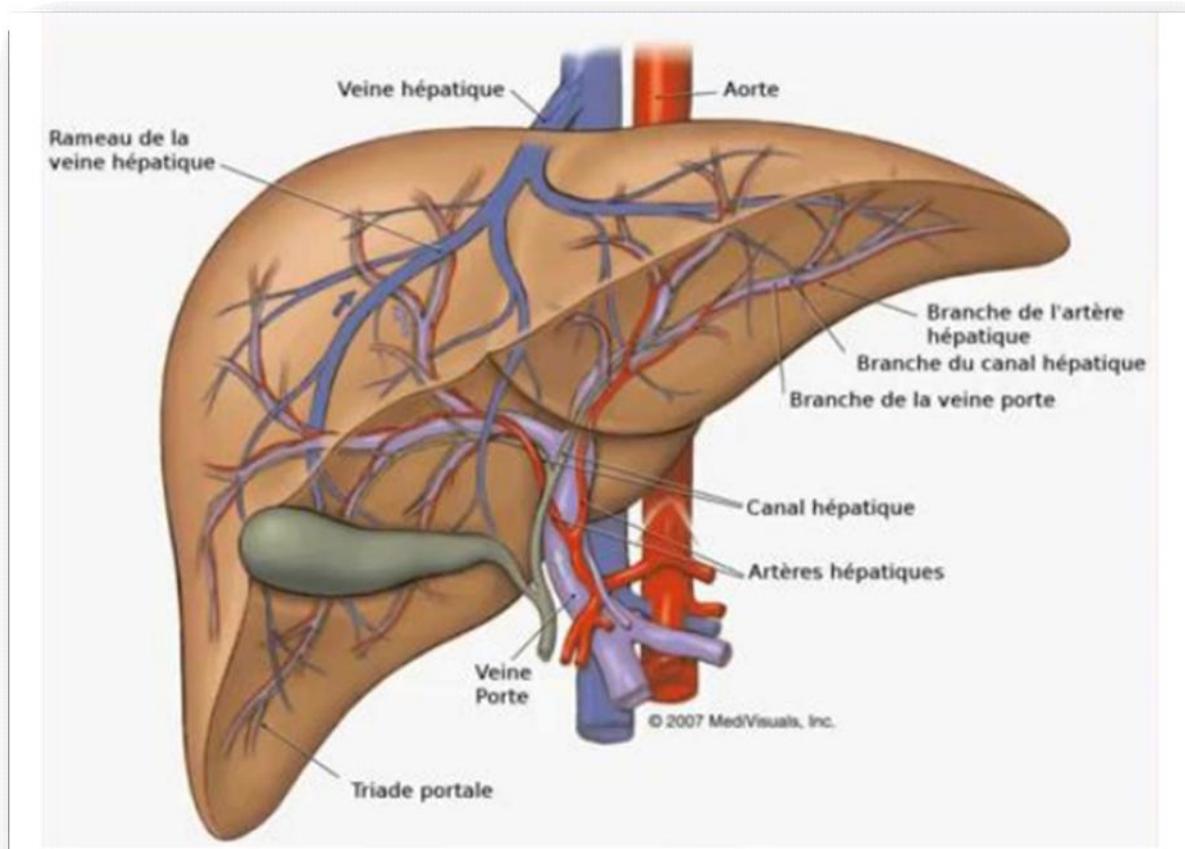


Figure 6 : vascularisation hépatique (j .F.DIVERNOIS.2011)

1.3.4. La voies biliaires intra et extra hépatique

- Les voies biliaires sont l'ensemble de canaux collectant la bile synthétisée dans le foie jusqu'à son écoulement dans le duodénum.

- On considère qu'il y a les voies biliaires intra-hépatiques (minuscules canaux qui se réunissent en canaux plus gros et qui forment le canal hépatique), et les voies biliaires extra-hépatiques (les canaux qui émergent du foie pour rejoindre les intestins).

- Les biliaires qui est complètement séparé dans l'espace de celui capillaires sinusoides .ces canalicules biliaires sont formes par des espaces découlement étroits qui sont ménagés ente deux hépatocytes voisins et dont les parois sont constituées par les hépatocytes eux-mêmes. La direction du flux dans les canalicules biliaires est inversée par rapport a celle des capillaires sinusoides :ils commencent au centre des lobules et s'abouchent dans les espaces porte a de plus gros canaux collecteurs (canaux biliaires inter lobulaires).

Plus loin ces canaux se rejoignent pour former finalement .au niveau du hile du foie , un seul gros tronc en provenance des lobes droit et gauche .IL s'agit du canal hépatique droit et

du canal hépatique gauche qui se réunissent à la sortie du foie en canal hépatique commun. (j .F.DIVERNOIS.2011)

1.4. Structure :

•Le foie est constitué de cellules hépatiques (hépatocytes) organisées en travées autour des sinusoides. L'unité fonctionnelle du foie est le lobule hépatique. Ses échanges avec le reste du corps se font pour la plupart à travers sa double irrigation sanguine (veine porte et artère hépatique), qui se termine par une multitude de capillaires jusqu'à l'intérieur du foie. 80 % des cellules du foie sont des hépatocytes mais il existe d'autres types cellulaires:

- Cellules des canaux biliaires.
- Cellules endothéliales.
- Cellules de Kûppfer (macrophage).
- Cellules de Ito (fonction métabolique de la vitamine A et des lipides, et fabrique la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales).

• Lymphocytes hépatocytaires et les cellules ovales (cellules pluripotente) ayant pour fonction de la régénération des hépatocytes et endothéliales. Les cellules hépatiques sont groupées à l'intérieur du foie en formations spéciales. Les lobules hépatiques sont donc des groupements de cellules hépatiques, de forme polyédrique, dont l'agencement est déterminé par la disposition des vaisseaux et des voies biliaires intra hépatiques. Les lobules hépatiques sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif, auxquelles on donne le nom d'espace porte ou espace de Kiernan, où cheminent des vaisseaux et des canaux biliaires intra hépatique(Sherwin, J.E., and Overnolte, R,1984)

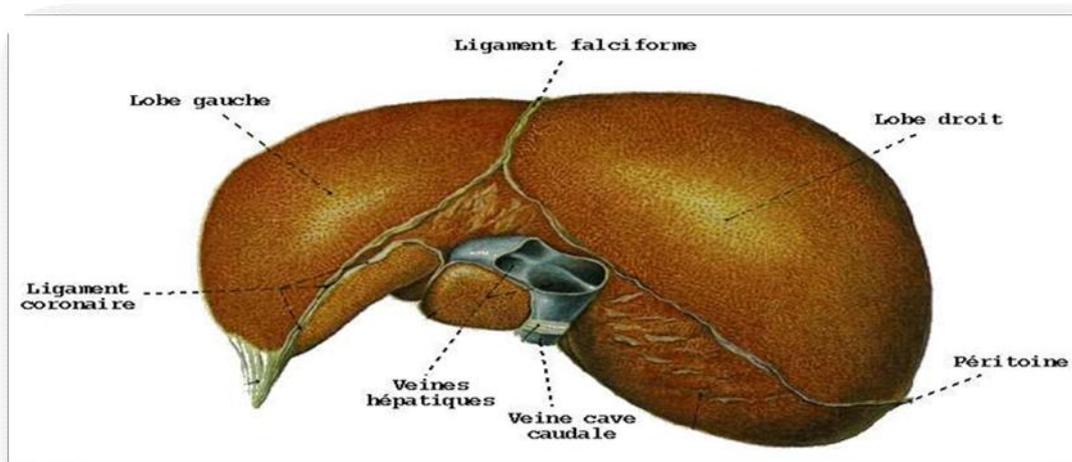


Figure 7 :Structure du foie –(Sherwin, J.E., and Overnolte, R, 1984)

Le lobule hépatique se présente comme un livre dont le dos serait la veine centrale et les pages des tranches d'hépatocytes. A la périphérie des lobules se trouvent des formations étoilées nommées espaces portes. Ils sont occupés par des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi que par les canaux biliaires (Sherwin, J.E., and Overnolte, R, 1984).

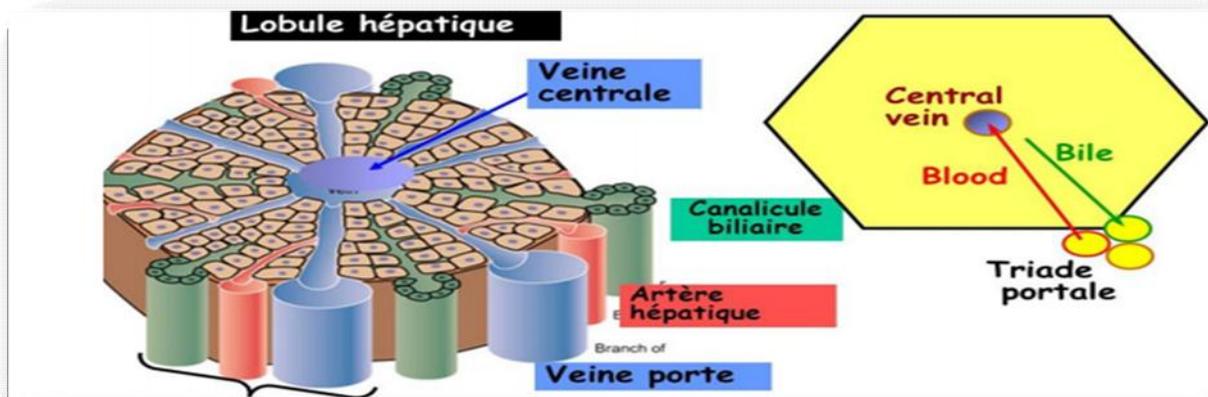


Figure 8 : Structure du lobule hépatique (Sherwin, J.E., and Overnolte, R. 1984)

1.5. Physiologie Et fonction du foie

Etant donné l'importance de cet organe, chaque individu possède généralement plus de tissu hépatique qu'il n'en a réellement besoin. Le foie est par ailleurs l'un des rares organes à se régénérer rapidement après une lésion ou une ablation partielle.

1.5.1. Métabolisme :

Le foie est responsable de nombreuses fonctions métaboliques et régulatrices. Il assure notamment le maintien d'une glycémie normale (entre 0,74 g/L et 1,06 g/L). Après le repas, les molécules de glucides (glucose, fructose, galactose) s'assemblent en une grosse molécule : le glycogène (on parle de glycogénèse). Ce dernier est stocké dans le foie. Lorsque le taux de glucose dans le sang vient à diminuer, les cellules hépatiques dégradent le glycogène emmagasiné au cours de la glycogénèse permettant ainsi de stabiliser la glycémie. Dans certaines situations, le foie est également capable de produire du glucose à partir de substances non glucidiques, comme les lipides.

1.5.2. Synthèse de protéines

Le foie synthétise également le cholestérol et produit de nombreuses substances essentielles pour l'organisme comme l'albumine (protéine plasmatique), l'ensemble des globines, les facteurs de coagulation (protéines du sang qui arrêtent les saignements), les protéines du métabolisme du fer (ferritine, transferrine) ou encore les lipoprotéines

(complexes de protéines et de lipides qui permettent le transport des lipides, dont le cholestérol, dans le sang).

1.5.3 Détoxification

Le foie est en charge de la dégradation de substances toxiques pour l'organisme qui, rendues non-toxiques, seront éliminées via les selles ou les urines. Les cellules hépatiques éliminent l'alcool à raison de 0,1 à 0,15 grammes par heure. Elles transforment successivement l'éthanol en acétaldéhyde et en acétate qui seront éliminés dans les urines.

De la même manière, le foie élimine une partie des substances actives des médicaments pris par voie orale. C'est ce qu'on appelle « l'effet de premier passage ».

Les cellules hépatiques interviennent également dans la dégradation de l'ammoniac, qui est produit naturellement lors de la digestion dans le colon et qui est toxique pour le cerveau. Transformée en urée, elle est éliminée par les urines.

Le foie joue aussi un rôle dans la décomposition de l'hémoglobine (protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène). Sa dégradation produit de la bilirubine dite libre qui est toxique. Transportée au foie, elle est transformée en bilirubine conjuguée (pigment qui donne à la bile sa couleur jaunâtre) qui est utilisée dans la bile.

1.5.4 Production de la bile

Le foie remplit également une fonction digestive, puisque c'est lui qui produit la bile, cette solution aqueuse de couleur jaune dont les sels émulsifient les graisses. Une fois produite, la bile quitte le foie via le conduit hépatique, qui rejoint le conduit cystique de la vésicule biliaire pour former le conduit cholédoque. C'est par ce conduit que la bile entre dans l'intestin grêle. **(Balcou-Debussche, M. (2009)).**

2. Système biliaire

2.1. La vésicule biliaire

2.1.1. Définition :

La vésicule biliaire est une petite poche de couleur verte à la paroi mince. Elle mesure de 7 à 10 cm de longueur. Elle est logée dans une fossette peu profonde sur la face inférieure du foie. La muqueuse interne de la vésicule biliaire est constituée d'un épithélium prismatique dont les cellules de surface possèdent de petites microvillosités. Ces dernières réabsorbent l'eau de la bile si bien que la bile qui se trouve dans la vésicule s'épaissit (se concentre). Les cellules de l'épithélium vésiculaire participent également à la sécrétion, elles libèrent un mucus collant protecteur de surface. (j .F.DIVERNOIS,2011)

Sous l'épithélium prismatique de la vésicule se trouve une couche flexible de musculature lisse ; si de la bile est nécessaire dans l'intestin, alors la couche musculaire se contracte et la bile est libérée dans le duodénum par l'intermédiaire du canal cystique et de cholédoque par relâchement du sphincter situé à son extrémité inférieure. (j .F.DIVERNOIS,2011)

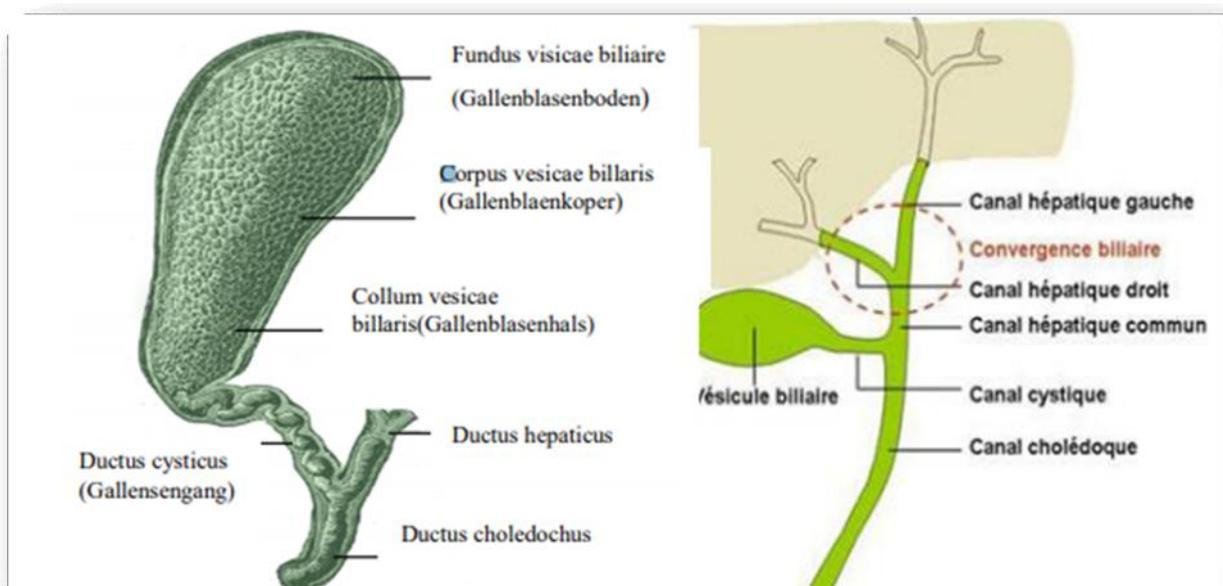


Figure 09 : Schéma de la vésicule biliaire (Tiribelli, C., and Ostrow, D ,1989.).

2.1.2 Fonction de la vésicule biliaire

La fonction de la vésicule biliaire consiste à stocker et à concentrer (jusqu'à dix fois) la bile jusqu'à ce qu'elle soit requise dans l'intestin grêle. Au cours du processus de la concentration, l'eau et des ions sont absorbés par la muqueuse de la vésicule.

La vésicule biliaire, pour être stockée et concentrée, elle est évacuée lors des repas par le canal cystique, qui rejoint le cholédoque et débouche dans le duodénum au niveau du sphincter d'oddi.(GERARD J . TORTORA ,1998)

2.1.3. Physiologie de la vésicule biliaire

..En dehors des repas, la vésicule biliaire sert de réservoir à la bile sécrétée par le foie. Au moment des repas, lors du passage du bol alimentaire dans le duodénum. Elle se contracte et permet ainsi l'évacuation, dans l'intestin de la bile nécessaire à l'absorption des aliments, en particulier celle des graisses.(YVES MORIN , 2002)

2.1.3.1 Aspect de la paroi vésiculaire

a. La vésicule peut être normale :La paroi souple , brillante, fin inférieure à 4 mm

b. La vésicule est distendue : Avec des parois épaissies et violacées : vésicule « aubergine » de la cholécystite aigue.

c. La paroi de la vésicule est épaissie: De 2 à 3 mm d'épaisseur, blanche, correspondant à une sclérose des 3 couches pariétales. Au maximum la sclérose se substitue au muscle, se rétracte autour d'un calcul qui remplit toute la vésicule ; c'est la vésicule scléroatrophique.

d. La vésicule « porcelaine » :Caractérisée par une calcification de la paroi. Elle est visible sur les clichés de l'abdomen sans préparation.(IMESSAOUDENE Z , 2004)

2.2 La bile :

2.1 .Définition :

Est un liquide jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire) et de goût amer. Son pH est basique entre 7.6 et 8.6 .(Tiribelli, C., and Ostrow, D. 1989)

Elle est fabriquée par jour en continu par le foie et sera libéré dans le duodénum par l'intermédiaire du cholédoque .elle représente la sécrétion exocrine du foie : son principal rôle est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires. (j .F.DIVERNOIS.2011)

2.2 . La sécrétion :

La sécrétion biliaire varie chez l'adulte de 0,5 à 1 litre par jour. Elle est permanente, mais se renforce au moment des repas. Collectée par le canal hépatique, la bile quitte le foie par les voies biliaires et est mise en réserve dans le canal cholédoque et la vésicule biliaire. Dès que les graisses d'un repas passent de l'estomac dans le duodénum, elles déclenchent la sécrétion d'une hormone qui entraîne à son tour la contraction de la vésicule biliaire et l'écoulement de la bile dans le duodénum par la voie biliaire principale. (Galtier-Boissière, E , 2009).

La sécrétions biliaires dépend de facteur chimique hormonaux et nerveux :

- Le facteur chimique;** sel biliaire haute substance qui stimule la sécrétions biliaires est dite cholérétique les sels biliaires sont les plus puissante de cholérétique la bile est stockée dans la vésicule biliaires entre le repos est expulsée dans le duodénum par la contraction de la vésicule au moment de repas les sels biliaires réabsorbés et revenant au foie par le cycle entera hépatique stimulent la sécrétions biliaire de sorte que celle-ci augmente pendant la digestion.

- **Facteur hormonal :** la sécrétions stimule non seulement la sécrétions d'eau de NaHCO_3 , du pancréas, mais aussi la sécrétions biliaire aqueuses et alcaline sous augmentation concomitante de celle de sel biliaire.

- **Facteur nerveux (pneumogastrique ;** la stimulation parasymphatiques à peut d'effet sur la sécrétions biliaires cependant elle augmente celle-ci durant la phase céphalique de la digestion avant même l'arrivée d'aliments dans l'estomac et l'intestin.(BURALEÉ SHERWOOD, 2000)

2.3 .Composition de la bile :

La bile est principalement formée d'eau (97% pour la bile hépatique et 87% pour la bile vésiculaire) et d'acides biliaires (1.5 à 3% de la matière sèche de la bile), de cholestérol

(rendu soluble par les sels biliaires et la lécithine), de phospholipides appelés lécithines, de pigments biliaires (déchets provenant de la dégradation de l'hémoglobine et donnant sa couleur à la bile) et d'ions notamment de bicarbonates. (Tiribelli, C., and Ostrow, D ; 1989.). La composition de la bile est illustrée dans la figure 10.

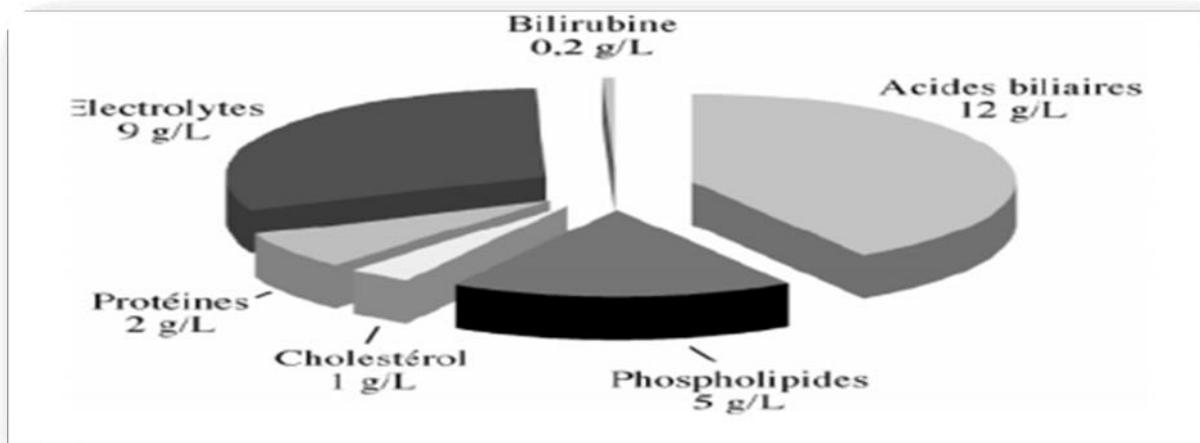


Figure 10 : La composition de la bile (Tiribelli, C., and Ostrow, D. 1989.)

2.4 Fonction de la bile :

En plus de son rôle dans la digestion, elle a d'autres fonctions grâce auxquelles le système digestif, voire l'organisme en entier, maintient son équilibre :

- Une fonction détoxifiante : Les sels biliaires qu'elle contient sont à même de dégrader certains poisons, tels que les médicaments, l'alcool, et certaines drogues. Les principes actifs de ces éléments sont ensuite dirigés dans l'intestin où ils sont éliminés par les selles.

- **Une fonction excrétoire** : C'est la bile qui permet l'excrétion de différents déchets produits par le corps humain, notamment la bilirubine, qui provient de la dégradation de l'hémoglobine (lorsque les globules rouges arrivent en fin de vie).

Une fonction de contrôle du cholestérol : Elle permet d'éliminer l'excès de cholestérol. (Sahai, A. V., Mauldin, et al , (1999).

3. La bilirubine :

3.1 Définition :

est un pigment de couleur jaune qui provient de la dégradation de l'hémoglobine. On la retrouve principalement dans la bile. La bilirubine est produite par les cellules de la rate et de la moelle osseuse. Elle est transportée par le sang jusqu'au foie où elle est transformée en pigments biliaires qui sont réabsorbés ou éliminés dans les selles (elle est en partie éliminée dans les urines): (**Berthélémy, S , 2015.**)
Formule brute $C_{33}H_{36}N_4O_6$

La bilirubine indirecte libre

La bilirubine indirecte libre n'est pas soluble dans l'eau, donc toxique pour le cerveau. Elle risque de s'accumuler chez le nouveau-né quand le foie n'est pas encore tout à fait mature : c'est l'ictère physiologique (jaunisse) du nouveau-né. Elle est absente des urines car elle n'est pas filtrée par les reins.

La bilirubine directe conjuguée

La bilirubine conjuguée directe est excrétée dans la bile, dégradée dans l'intestin grêle et le côlon et évacuée dans les selles.

La bilirubine totale

• L'ensemble "bilirubine libre + bilirubine conjuguée" constitue la bilirubine totale. (**Berthélémy, S. ,2015.**)

3.2 Caractères physico-chimiques :

La bilirubine est formée de 4 cycles pyrazoles disposés de façon grossièrement linéaire. Elle porte deux fonctions acides qui pourraient lui assurer une certaine hydro solubilité; mais ces fonctions sont masquées par leur interaction avec des fonctions NH de la molécule. La bilirubine, du fait de sa liposolubilité peut passer dans le système nerveux central chez le nouveau-né. Une hyperbilirubinémie majeure (> 150 mg/l) peut entraîner des lésions nucléaires graves. (**Schlumpf and maris , 2007.**)

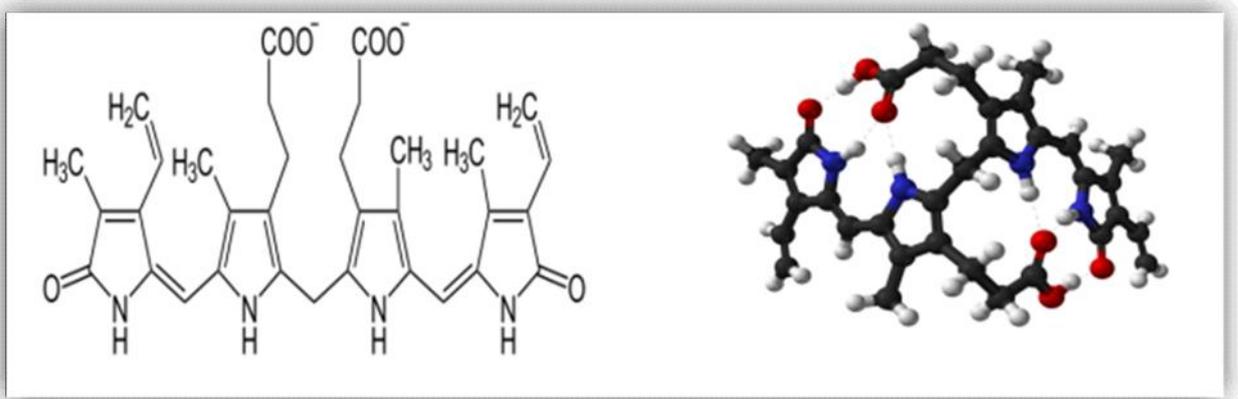


Figure 11 :Structure linéaire et dimensionnelle chimique de la bilirubine(Schlumpf and maris : 2007)

3.3. Origine De bilirubine :

- 50 mmol de bilirubine sont produites chaque jour chez l'adulte sain dont:
 - 90 % proviennent de la dégradation des G.R. sénescents par les macrophages du système réticuloendothélial (surtout la rate, foie et moelle osseuse)
 - 10 % proviennent de la dégradation des autres hémoprotéines (protéines héminiques) situées principalement dans la moelle osseuse et le foie. La fraction hème de l'Hb est dégradée en fer et en un produit intermédiaire, la biliverdine, par une enzyme, l'hème oxygénase. Une autre enzyme, la biliverdine réductase, convertit la biliverdine en bilirubine. Ces étapes prennent place essentiellement dans les cellules du système réticulo-endothélial (monocytes/macrophages). L'accentuation de l'hémolyse des GR est la cause la plus importante d'augmentation de la synthèse de la bilirubine. Une production accrue de bilirubine précocement marquée survient dans certains troubles hématologiques avec érythropoïèse inefficace, mais elle ne se traduit habituellement par aucun signe clinique. (Kuenzle C.C., Maier C. and Ruttner J.R., 1966).

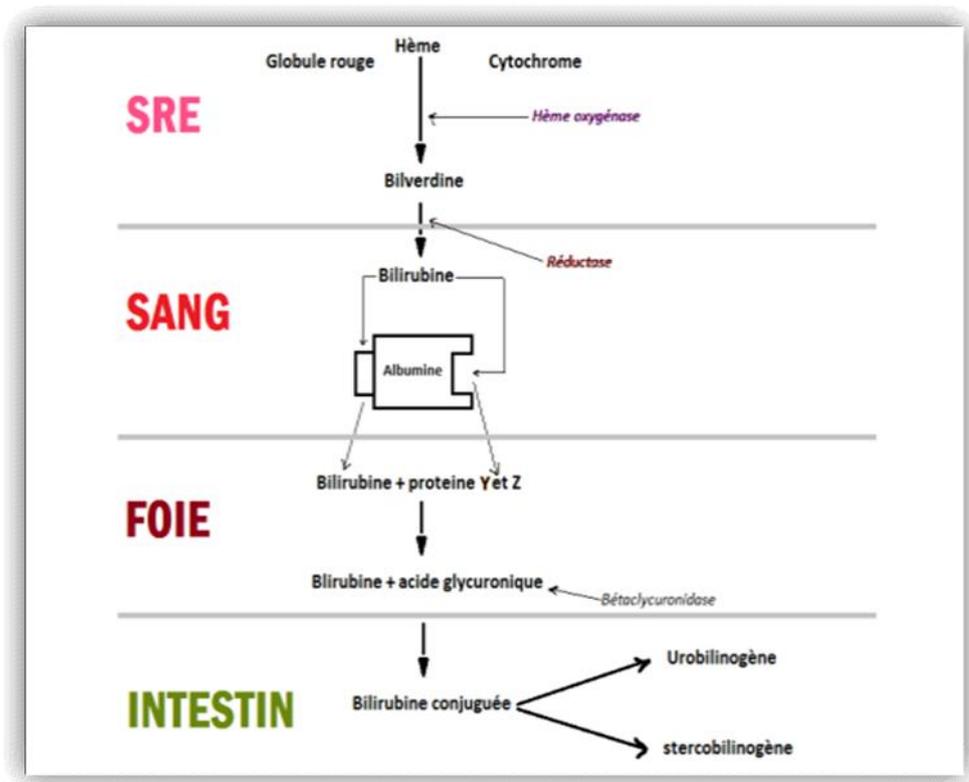


Figure 12 : métabolisme de la bilirubine (Pr Jean Claude Biani)

3.4 Transport de bilirubine :

La bilirubine ainsi formée, du fait de sa quasi insolubilité dans l'eau (présence de ponts hydrogènes intra-moléculaires), est transportée dans le plasma liée à l'albumine : c'est la bilirubine libre, non conjuguée (ou « indirecte ») qui est toxique et peut être nocive. (Tiribelli C. and Ostrow D ,1989).

3.5 Métabolisme

Le métabolisme de la bilirubine se déroule en trois temps :

Un transport plasmatique

Un temps hépatique

Une dégradation de la bilirubine dans l'intestin

3.5.1 Transport plasmatique

A Ñ Dans le système réticulo-endothélial

L'hème provient de la dégradation des érythrocytes (80 %), mais aussi des cytochromes (20 %). Elle est ensuite transformée en biliverdine grâce à l'hème oxygénase, puis en bilirubine grâce à la biliverdine réductase (**Defawe, 1999 et Mennecier, 2006**) ensuite la bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire (**Defawe, 1999**).

B Ñ Dans le sang

La bilirubine est déversée par les macrophages

Dans le sang circulant. La molécule de ce pigment jaune rougeâtre qui apparaît dans le sang de la veine splénique est la bilirubine libre, non conjuguée (BNC), insoluble dans l'eau (Tableau01) et donc prise en charge par le transporteur non spécifique du plasma le sérum albumine. (**De la Farge et Valdiguié ; 2000**).

3.5.2 Temps hépatique :

La bilirubine libre transportée par le plasma parvient jusqu'au foie, c'est le temps hépatique qui constitue le temps essentiel du métabolisme des pigments biliaires (**Mouriquand, 1974**).

. La bilirubine liée de manière réversible au sérum albumine est captée par une protéine de transport membranaire et déversée dans le cytoplasme, elle est liée alors à une protéine cytoplasmique, la ligandine qui semble jouer un rôle essentiel : (**Berk et Javitt, 1978, Forker 1977, Schmid, 1978**).

- Un rôle de protection de l'hépatocyte vis-à-vis de l'action toxique de la bilirubine, en l'excluant des sites cellulaires vulnérables.

- La facilitation de l'action de l'enzyme de conjugaison la glycuronyl transférase située dans le réticulum endoplasmique lisse de l'hépatocyte. (**Fevery et al, 1979**).

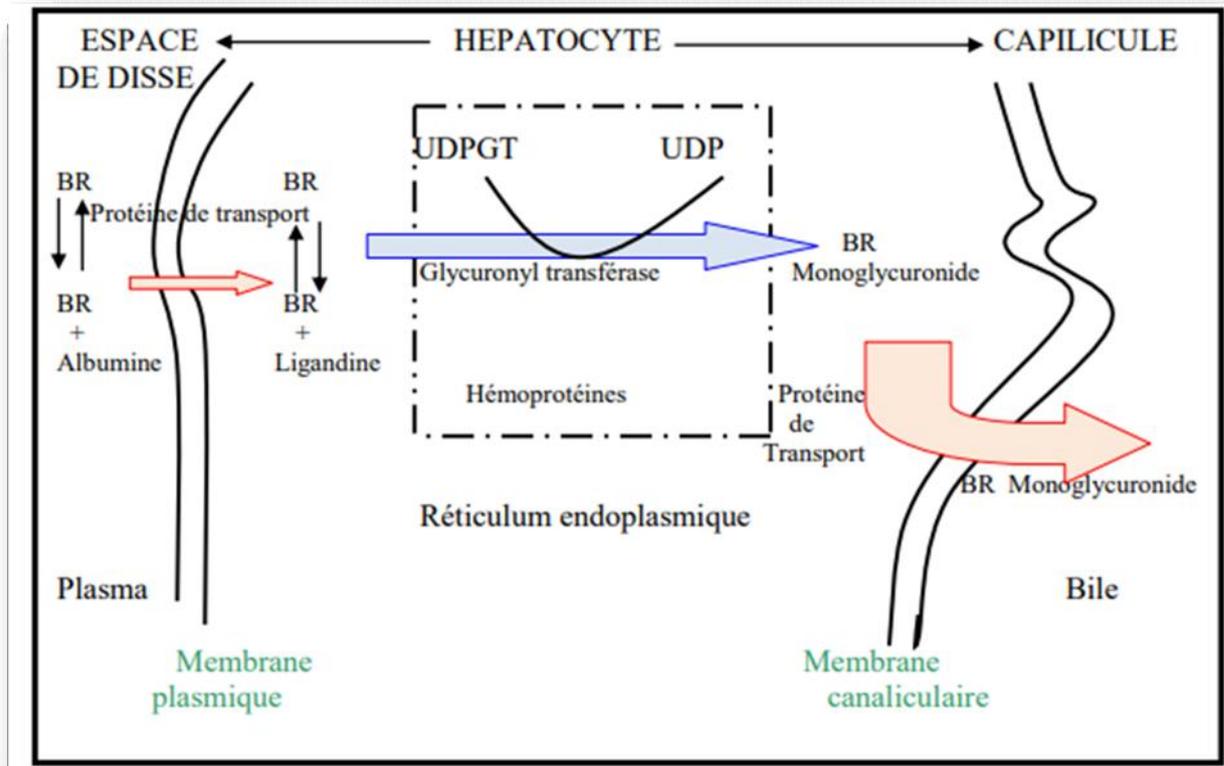


Figure 13: Métabolisme hépatique de la bilirubine. (Schmid ; 1978)

La conjugaison se fait principalement avec l'acide glucuronique grâce à une enzyme du réticulum endoplasmique, la bilirubine- glucuronyl transférase ou BGT. Lorsque les fonctions hépatiques sont normales, la bilirubine est totalement transformée dans le foie en bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée hydrosoluble sera ensuite excrétée dans la bile .(-**Berk, P.D., and Javitt, N.B ;1978**)

Tableau 01. Les différences entre BD et BID(Hannam, M.M and Rennie, J.M ;2000)

Types	Localisation	Solubilités	Métabolisme	Forme circulantes
Bilirubine indirect	Pré-hépatique	-Insoluble dans l'eau (hydrosoluble) ; -Soluble dans les lipides	Subit la glycu-ro-conjugaison hépatique.	Liée au sérum albumine présence normale dans le plasma
Bilirubine direct.	Post-hépatique.	-Soluble dans l'eau, insoluble dans les lipides.	Excrétion dans la bile subit le cycle entéro hépatique.	Absente dans le plasma.

On a dit qu'il y a hyper bilirubinémies pathologique lorsque le taux de la bilirubine est supérieur aux valeurs normales

.Résultats normaux :

Bilirubine totale :

Tableau 02. Valeurs de référence de bilirubine totale chez le nouveau-né et les adultes :(Berthélémy, S. (2015).)

Sang du cordon	8-25 mg/L	14-45 $\mu\text{mol /L}$
Nouveau-né 12 heures	< 60 mg/L	< 100 $\mu\text{mol /L}$
Nouveau-né 24 heures	< 84 mg/L	< 140 $\mu\text{mol /L}$
Nouveau-né 48 heures	114 mg/L	< 190 $\mu\text{mol /L}$
3 à 5 jours	< 150 mg/L	< 255 $\mu\text{mol /L}$
1 ^{re} semaine	25-120 mg/L	45-200 $\mu\text{mol /L}$
2 ^e semaine	10-110 mg/L	17-190 $\mu\text{mol /L}$
3 ^e semaine	6-30 mg/L	10-50 $\mu\text{mol /L}$
4 ^e semaine	3-15 mg/L	5-25 $\mu\text{mol /L}$
Enfant, adulte	3-10 mg/L	5-17 $\mu\text{mol /L}$

Tableau 3 : Bilirubine libre (indirecte) :(Berthélémy, S. (2015).)

Enfant, adulte	2-7 mg/L	3-12 $\mu\text{mol /L}$
----------------	----------	-------------------------

Tableau 4 : Bilirubine conjuguée (directe) :(Berthélémy, S. (2015).)

Enfant, adulte	1-3 mg/L	2-5 $\mu\text{mol /L}$
----------------	----------	------------------------

3.5.3. Etape post-hépatique:

Dégradation de la bilirubine dans l'intestin :

La bilirubine directe acheminée dans la bile vers l'intestin où elle est déconjuguée et réduite, (Corongiu, B., and Roth, M, 1990) par des bactéries de la flore intestinale en deux molécules chromogènes de structure voisine ; l'urobilinogène et le stercobilinogène.

Secondairement, celles-ci sont transformées en urobiline et stercobiline, pigments brun verdâtre éliminés dans les fèces (Leblanc, B. 1979). Une partie de la bilirubine non conjuguée peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale (Odievre, M, 1986), et effectuer un cycle entéro-hépatique grâce auquel après avoir été libérée dans le sang qui circule pour être filtré par le rein et transformé en urobiline dans l'urine. 11 Ce mécanisme est démontré dans la (la figure 14)

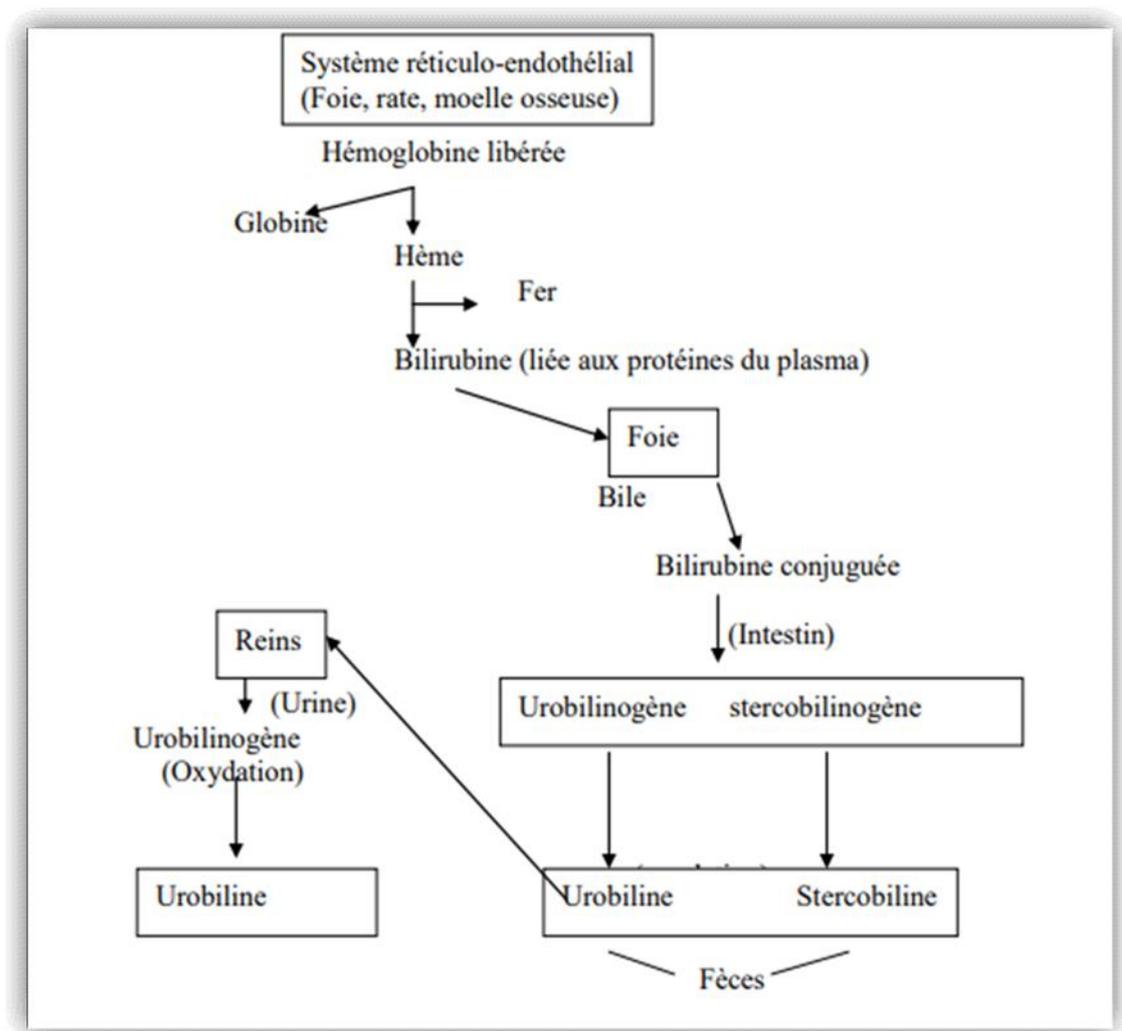


Figure 14 : catabolisme de l'hémoglobine D'après (Cantarow et Trumper, 1962)

3.6 Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale

3.6.1. Production augmentée de bilirubine en période néonatale :

Dans les premiers jours de vie, la production de la bilirubine est augmentée. Celle-ci est le reflet d'une polyglobulie physiologique chez le nouveau-né associée à une durée de vie diminuée des érythrocytes; mais aussi de l'activité importante de l'hème oxygénase. La production de bilirubine chez un nouveau-né est estimée à 8,5 mg/kg/24 h; soit deux à trois fois plus élevée que chez l'adulte .(de Sage-Femme, D. D. E., & BELLAVARY, M, 2013)

3.6.2 Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale

A cette production augmentée s'ajoute une élimination diminuée de la bilirubine dans les premiers jours de vie impliquant une conjugaison hépatique diminuée du fait :

- De l'immaturation hépatique : l'activité de la glycuronyl-transférase débute après la naissance et dépend de la qualité et de la quantité d'alimentation,
- D'un cycle entéro-hépatique augmenté,
- Et d'une élimination digestive diminuée

L'ictère dit « physiologique » du nouveau-né est le reflet d'un déséquilibre d'adaptation, entre cette production de bilirubine augmentée et cette élimination de la bilirubine diminuée, se traduisant par un excès de bilirubine non conjuguée ou libre dans le sang. Il se manifeste généralement vers le deuxième ou troisième jour de vie de l'enfant, avec un pic entre le quatrième et le cinquième jour et régresse à la fin de la première semaine de vie. L'incidence de ce phénomène est élevée, puisqu'il concerne 60 à 80% des nouveau-nés, et est majoré en cas d'allaitement maternel. (VERT P., ARTHUIS M ;2015 , STRACZEK H., VIEUX R ;2008 , CORTEY A ;2011)

Chapitre II

Ictère

du nouveau-né

1. Définition :

L'ictère néonatal, aussi appelé jaunisse, survient chez 65 à 70% des nouveau-nés. Il se caractérise par l'apparition d'une coloration jaune de la peau et/ou des yeux résultant d'une concentration sanguine de la bilirubine totale (conjugée et non conjugée) supérieure à 50 mmol/L. (Djehali, F)

Ictère précoce :

Un ictère est dit précoce lorsqu'il est constaté cliniquement chez un nouveau-né âgé de moins de 24 heures de vie.

Ictère tardif:

C'est un ictère qui apparaît chez un nouveau-né âgé de 7 jours de vie et plus.

Ictère persistant :

C'est un ictère qui est encore présent cliniquement chez un nouveau-né âgé de 14 jours de vie et plus.

Ictère grave :

Un ictère est dit grave lorsque le taux de bilirubine indirecte est $>$ à 200 mg /l chez un nouveau-né à terme.

Ictère physiologique :

Si le taux de bilirubine totale ne dépasse pas 150 mg/l. Tout ictère précoce, tardif dont le taux de bilirubine totale dépasse 150 mg/l ou avec une composante de directe supérieure à 20 mg/l, n'est pas un ictère physiologique. (Labrune, P., Trioche-Eberschweiler, P., Gajdos, V., 2010)



Figure 15 .Ictère chez un nouveau-né. (Cortey, A., Renesme, L., et al ;(2017)

2. Epidémiologie:

Il est délicat d'évaluer l'incidence vraie de l'ictère du nouveau-né en raison des difficultés de définition. En France l'incidence n'est pas connue précisément. Elle est estimée à 60% chez les nouveau-nés à terme (90% chez le prématuré). Environ 6-10% des nouveau-nés à terme ont une bilirubinémie $> 220 \mu\text{mol/l}$. Au Royaume Uni, en 2001, l'incidence est de 5,5/1000 naissances d'ictère sévère (Bilirubinémie supérieure à $350\mu\text{mol/l}$). 174 cas d'ictères nucléaires ont été recensés aux USA (1/100 000 naissances) et le même chiffre d'incidence est avancé en Europe. L'incidence des choléstases néonatales est estimée à 1/2500 naissances.(Schlumpf and maris, 2007).



Figure 16. Epidémiologie d'ictère néonatale au monde (Schlumpf and maris. 2007.)

3. Physiopathologie :

3.1. Circonstances physiologiques :

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

Il existe une production accrue de bilirubine par rapport à l'adulte, due à un taux élevé d'hémoglobine à la naissance et à une durée de vie des globules rouges plus courte, estimée à 80 jours au lieu de 120 chez l'adulte(**Labrune P, Trioche-Eberschweiler P, and Gajdos V.2010**).

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

L'absence de flore bactérienne (ou sa nature immature les premiers jours et semaines de vie) ne permet pas la transformation de la bilirubine conjuguée en urobilinogène, celle-ci est alors réabsorbée et déconjuguée. De plus, une alimentation retardée responsable d'une stase digestive peut majorer ce phénomène avec une augmentation du cycle entérohépatique de la bilirubine.

Une inhibition de la glucurono-conjugaison lors de l'alimentation du NN par lait maternel majore l'ictère. Le lait maternel a en effet une activité lipoprotéine lipase excessive favorisant la libération d'acide gras qui vont alors inhiber la glucurono-conjugaison. (**Bourillon A, 2003**)

3.2 Circonstances pathologiques

D'autres situations pathologiques, très fréquentes chez le NN vont par ailleurs majorer l'ictère.

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

Plusieurs situations vont être la cause d'une hypoalbuminémie comme la prématurité. La bilirubine circulant dans le sang sous forme liée à l'albumine, toutes les situations modifiant l'albuminémie vont majorer le risque lié à l'ictère. L'albumine possède un site de liaison de forte affinité pour la bilirubine, et au moins un site de faible affinité a été identifié. En situation normale, la proportion de bilirubine plasmatique circulant sous forme liée à l'albumine est voisine de 99 %. Un certain nombre de ligands peut réduire la réserve de fixation de la bilirubine sur l'albumine, soit par compétition sur le site à faible affinité, soit en modifiant la conformation de la protéine. C'est le cas de nombreux xénobiotiques, notamment

les sulfamides, certaines pénicillines (oxacilline), certaines céphalosporines de troisième génération, l'acide fusidique, le furosémide et les salicylés (**Ozier Y, 1996**).

La prématurité est aussi la cause d'une plus grande immaturité hépatique majorant également l'ictère en réduisant l'épuration de la bilirubine. De plus le NN prématuré est plus sensible à la toxicité de la bilirubine de par une plus grande perméabilité de sa barrière hémato-méningée. (**Bourillon A, 2003**)

D'autres conditions vont augmenter la formation de bilirubine. C'est le cas des hémolyses immunologiques ou constitutionnelles. Un antécédent familial sera recherché systématiquement ainsi qu'une origine ethnique particulière, notamment en cas d'ictère survenant précocement dans les 24 premières heures de vie. Des hématomes cutanés et bosses sérosanguines, céphalhématomes ainsi qu'une polyglobulie vont augmenter la dégradation de l'hème et favoriser l'ictère. (**Bourillon A, 2003**)

Enfin, le jeûne contribue à aggraver l'ictère chez le NN par augmentation de la production de bilirubine par stimulation de l'activité de l'hème oxygénase, augmentation de l'activité du cycle entéro-hépatique, et par conséquent de la réabsorption de la bilirubine en raison du ralentissement du transit intestinal. En plus de ces facteurs majorant l'hyperbilirubinémie, des facteurs de sensibilité accrue à la toxicité de la bilirubine par fragilisation de la barrière hémato-méningée peuvent être associés comme la prématurité, une infection, une déshydratation, une anoxie ou une acidose. (**Labrune P, 1998**)

4 .Etiologie :

4.1. L'ictère à bilirubine non conjuguée :

4.1.1. L ictère simple :

4.1.1.1 ictère physiologique:

Il débute souvent à J2 de vie, fait un pic à J3 chez le nouveau-né à terme, et à J5-J6 chez le prématuré (**V. Turnbull et J. Petty, 2012**) puis disparaît avant J10 chez le nouveau-né à terme et avant J21 chez le prématuré. (« **Neonatal Nursing Care Handbook** », 2021). Il est le reflet d'un déséquilibre entre une production de bilirubine augmentée et une élimination de la bilirubine diminuée, se traduisant par un excès de bilirubine non conjuguée ou libre dans le sang. Il est dû à l'immaturité des cellules du foie (capacité en glycuronyl-transférase est insuffisants pour conjuguée la bilirubine libérée en grande quantité par l'hémolyse néonatale) et au plus faible taux d'albumine dans le sang de l'enfant. (**Cardenas, D. J. (2015)**).

4.1.1.2 Ictère au lait de mère

lait maternel contient chez certaines mamans une grande quantité de la β -glucuronidase qui transforme la BC en BNC (**A. Ramachandran, 2016**), des lipoprotéine-lipases et des acides gras non-estérifiées (AGNE) qui inhibent le métabolisme normal de la bilirubine (**A.**

Ramachandran,jnv ,2016). L'ictère débute vers J5-J6 ou dans les suites d'un ictère physiologique, il fait un pic à 14- 21 jours, et disparaît vers l'âge de 3 mois si l'allaitement maternel est maintenu. C'est un ictère modéré et isolé, tant cliniquement que biologiquement. Cet ictère diminue après interruption de l'allaitement maternel ou chauffage du lait (lipoprotéine-lipase thermosensible). Néanmoins il ne justifie plus un arrêt temporaire de l'allaitement ni même un chauffage du lait. (**KREO, Z, 2021**)

4.1.2 :L'ictère hémolytique du nouveau-né

Est un ictère précoce, survenant dans la 24^e heure de vie. Il devient rapidement intense et s'accompagne le plus souvent d'une hémolyse (destruction des globules rouges avec anémie) et d'une augmentation du volume du foie et de la rate traduisant la fabrication accélérée de globules rouges.

4.1.2.1. Les ictères par incompatibilité fœto-maternelles :

Les situations d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle doivent être évoquées en premier lieu devant un ictère précoce. Ces ictères sont dus à une allo immunisation qui est due au passage d'érythrocytes fœtaux dans la circulation sanguine maternelle où ils vont stimuler la production d'anticorps de type IgG lesquels vont retourner dans la circulation fœtale où ils vont attaquer les antigènes D à la surface des hématies. L'incidence des manifestations cliniques de l'allo immunisation dépend du type d'incompatibilité dans les groupes sanguins entre la mère et le fœtus. (**Caldera R, Maynier M, et al, 1993**)

4.1.2.1.1. Incompatibilité ABO :

Elle survient presque exclusivement chez un nouveau-né de groupe A ou B, d'une mère de groupe sanguin O. En fait, les nouveau-nés de groupe A sont plus fréquemment affectés. Des formes occasionnelles peuvent survenir chez les mères de groupe A ayant de puissantes immunoglobulines IgG anti-B. (**M. Wang, et al, 2005**) . En pratique, 15 à 25% des nouveau-nés ont un groupe sanguin incompatible avec celui de leur mère mais l'incompatibilité ABO ne provoque une hémolyse néonatale que rarement quand la mère de groupe O possède un titre élevé d'IgG anti-A ou anti-B. (**E. Masson, févr. 28, 2021**). Le développement tardif des antigènes A et B sur les hématies, ainsi que leur existence sur d'autres cellules (endothéliales) expliquent l'extrême rareté et la bénignité de l'atteinte chez le fœtus même si ces anticorps peuvent traverser la barrière placentaire. (**M.-H. POISSONNIER, et al, 2021**) Le test de Coombs est souvent négatif vu la faible densité sur la membrane érythrocytaire d'anticorps IgG spécifiques des antigènes A ou B (**André Orsini, Henri Perrimond, Luu Vovan... [et al.].1982**), Mais la recherche d'anticorps immuns anti-hémolysines A et/ou anti-hémolysines B chez la mère permet de poser le diagnostic. (**KREO, Z. 2021**)

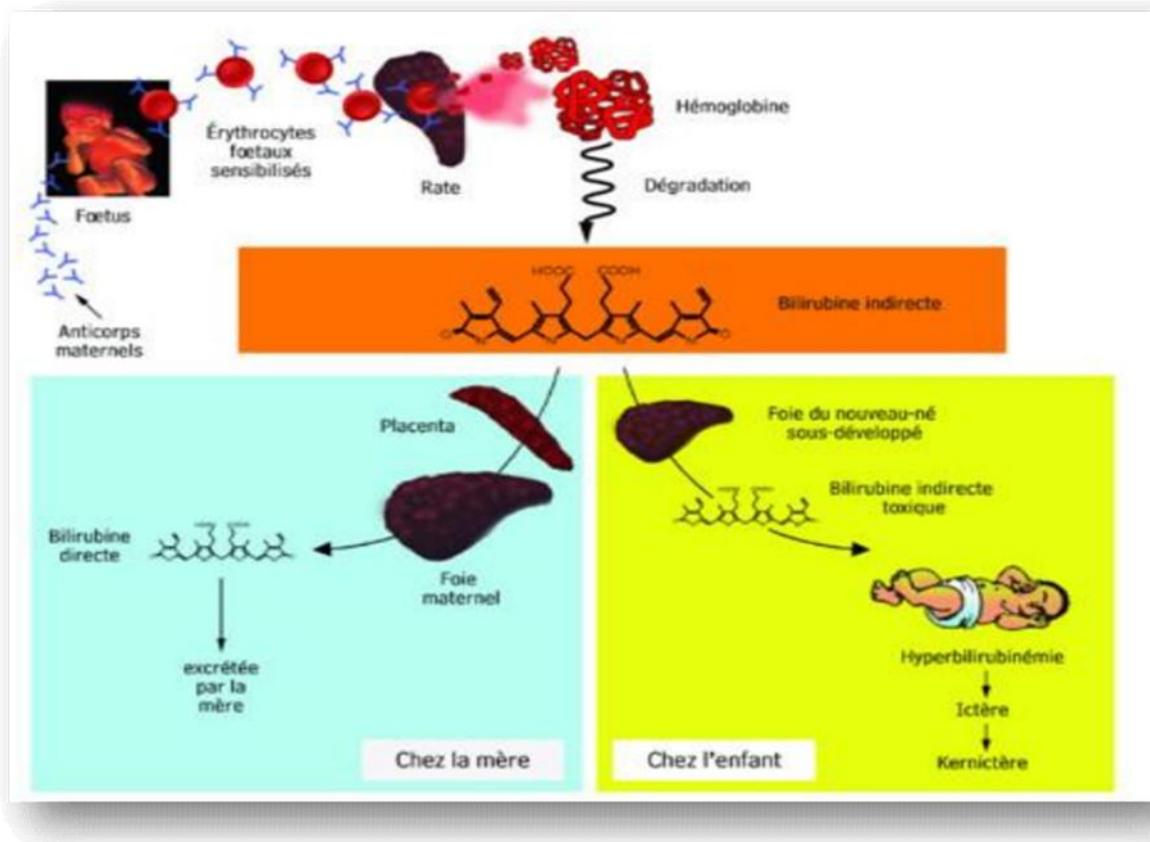


Figure 17 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né. (Roselyne L'Italien, Leblanc, 2008)

4.1.2.1.2. Incompatibilité rhésus

L'ictère par incompatibilité rhésus apparaît précocement au cours de vingt-quatre premières heures de la vie. Il devient par incompatibilité Rhésus entre la mère et l'enfant: cas le plus à risque d'ictère intense: la mère est Rh-, l'enfant Rh+, avec présence d'anticorps anti D (Le facteur Rhésus est un antigène D présent à la surface des érythrocytes) chez la mère.

L'enfant développera donc une hémolyse suite au contact avec le sang maternel lors de l'accouchement (Clark, M; et al, 2002.).

- **A la primaire grossesse incompatible**

Le déroulement de cette première grossesse s'effectue normalement ; cependant, à l'accouchement ou à la suite du décollement du placenta (mais également lors d'une fausse couche), la mère se trouve en contact avec les érythrocytes de son bébé (portent l'agglutinogène D). Ainsi son système immunitaire est stimulé et permet la création d'une mémoire immunitaire.

A la deuxième grossesse incompatible

Au cours de la deuxième grossesse incompatible, la mémoire immunitaire de la mère est activée, ce qui conduit à une production massive et rapide des anticorps anti D immuns. Ces derniers traversent la barrière placentaire, reconnaissent et s'associent à l'agglutinogène D des érythrocytes du fœtus. En conséquence, le fœtus développe une réaction hémolytique dont l'intensité peut être :

- Minime, ce qui conduit à l'apparition d'un ictère sévère et prolongé chez le nouveau-né (**Schlumpf and maris, 2007**)

4.1.2.2. 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 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. (P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, V. Gajdos, 2010)

4.1.3. Ictère de l'hypothyroïdie

L'ictère à bilirubine non conjuguée est l'un des signes classiques de l'hypothyroïdie congénitale; les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires à la synthèse de l'enzyme glucuronyl transférase. Elle est dépistée de manière systématique au 3ème jour de vie chez tous les nouveau-nés. L'ictère y est rarement isolé (hypotonie, microglossaire, bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit sont souvent associés) et disparaît rapidement après la mise en route du traitement hormonal substitutive. (De la Farge, France., et Valdiguié, 2000)

4.1.3. Anomalies de la glucurono-conjugaison:

• A. Ictère de la maladie de Gilbert

Ce syndrome est une affection totalement bénigne et très fréquente (3 à 10 % de la population). Il doit être considéré comme un polymorphisme non pathogène. C'est pourquoi le terme « Maladie de Gilbert », souvent employé, est impropre. Il est transmis sur le mode autosomal récessif. Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase. Cette mutation est nécessaire mais non suffisante à l'expression de ce syndrome. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyperhémolyse ou une dysérythropoïèse mineure, soit un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte. L'expression est une hyperbilirubinémie portant exclusivement sur la bilirubine non conjuguée, modérée (jamais supérieure à 80 $\mu\text{mol/L}$) et fluctuante. L'ictère est inconstant et variable. La bilirubinémie est augmentée par le jeûne ou les infections intercurrentes. (D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE, A. B. R. E. G. E. 2ème édition- Partie «Connaissances», 2012)

• B. Ictère des maladies de Crigler-Najjar

Ce syndrome est une affection exceptionnelle, souvent très grave, due à une absence ou à un effondrement de l'activité de la glucuronyl transférase.

Il est transmis génétiquement selon le mode autosomique récessif. Ce syndrome est dû à des mutations du gène de la bilirubine glucuronyl transférase. Ces mutations sont très différentes de celle responsable du syndrome de Gilbert : elles n'affectent pas le promoteur

mais des régions codant pour des sous-unités de l'enzyme elle-même. Le syndrome se manifeste par un ictère néonatal marqué (bilirubinémie toujours supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$), permanent, et potentiellement très grave en raison du risque d'encéphalopathie bilirubinique. (**D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE, A. B. R. E. G. E. 2ème édition-Partie «Connaissances»-Octobre 2012**)

4.1.5. L'infection néonatale :

L'infection néonatale (INN) est un syndrome clinique de bactériémie caractérisé par des signes cliniques survenant chez un nouveau-né de 0 à un mois de vie (**Kemeze S et al, 2016**). C'est un problème majeur de santé publique de par sa forte mortalité. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime la survenue globale de décès néonatal à 2,8 millions en 2015 et 47,6% sont dues à l'INN (**Shefali O JE et al, 2015**). L'ictère peut associer un double mécanisme d'hémolyse et d'hépatite. Dans le cadre des embryofœtopathies (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes), il est volontiers mixte à bilirubine libre et conjuguée et souvent prolongé (**Labrune P, Gajdos V, 2010**)

4.2. L'ictère à bilirubine conjuguée

Ces augmentations du taux de pigment biliaire dans le sang, beaucoup moins fréquentes que les ictères à bilirubine libre,

Cholestase :

La cholestase est une diminution ou un arrêt de la sécrétion biliaire, responsable d'un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin. (**Hillaire, S. 2011**)

En cas d'arrêt du flux biliaire, le pigment bilirubine, un déchet se formant après dégradation des globules rouges endommagés, se retrouve dans la circulation sanguine où il s'accumule. En effet, d'ordinaire la bilirubine se mélange à la bile dans le foie, et utilise les canaux biliaires pour rejoindre le tube digestif. La majorité du pigment est finalement éliminée dans les selles, et le restant dans les urines. (**Charline, 2020**)

Lorsque le diagnostic de choléstase est évoqué, devant la constatation, chez un nouveau-né ictérique, d'un gros foie, d'une décoloration des selles et d'urines foncées, l'urgence est de penser à l'atrésie des voies biliaires extra hépatiques qui nécessite un traitement chirurgical urgent.

- Parmi les choléstases néonatales, on distingue des choléstases extra hépatiques et des choléstases intra hépatiques (**Bernard O. 1998**)

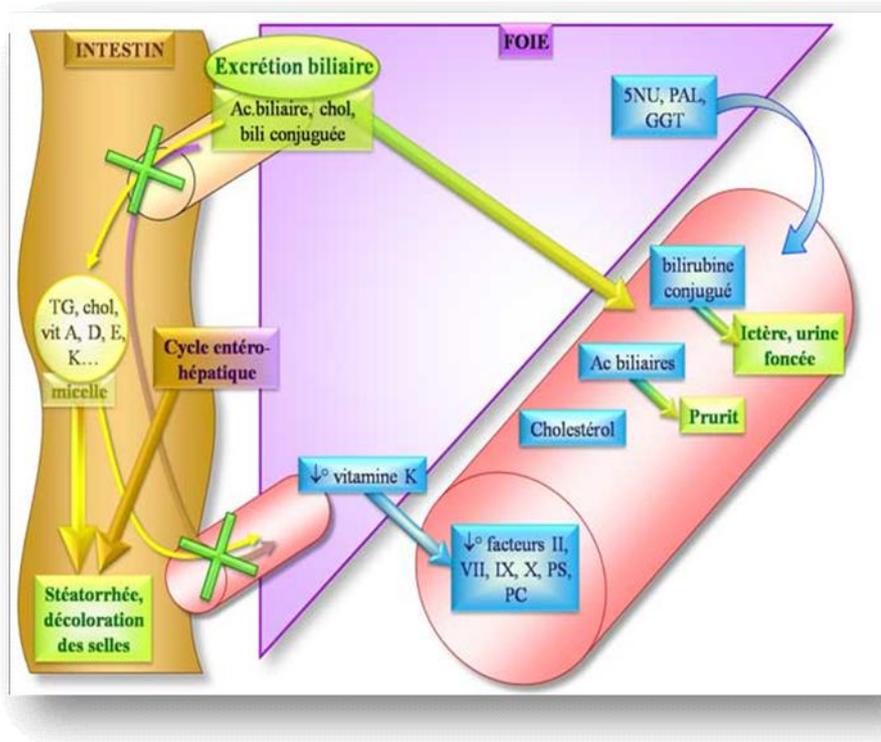


Figure 18: la physiopathologie du syndrome cholestatique (Erlinger, S. (2012).)

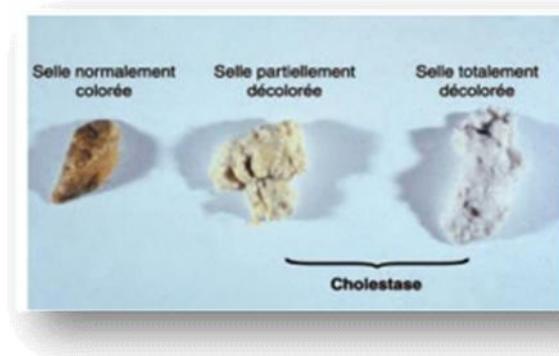


Figure 19 : Couleur des selles : de gauche à droite : normale, décolorée, blanche (E. Gonzales et E. Jacquemin, janv ;2006)

A. La cholestase intrahépatique :

La cause de l'arrêt de l'écoulement de la bile est située à l'intérieur du foie. Les causes sont liées à des anomalies de fonctionnement des cellules hépatiques : hépatite virale, hépatite médicamenteuse, hépatite alcoolique, cancer du foie, métastases hépatiques, cirrhose, abcès et kyste hydatique, cirrhose biliaire primitive, granulomatoses hépatiques. (S. Hillaire, 2011)

B. La cholestase extra-hépatique :

Dans ce cas, la cause de l'arrêt de l'écoulement de la bile est située à l'extérieur du foie. Les causes sont :

dominées par : un adénocarcinome de la tête du pancréas, une lithiase (c'est-à-dire un calcul) de la voie biliaire principale, un cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires), une cholangite sclérosante primitive (atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et extra-hépatiques). (Hillaire, S .2011)

5. Complications des ictères à la bilirubine

Encéphalopathie hyperbilirubinémique

La BNC non-liée à l'Albumine a la capacité de traverser la BHE et de se fixer sur les ganglions de la base, les voies auditives et les noyaux oculomoteurs, provoquant alors une encéphalopathie hyperbilirubinémique aiguë (EHA) puis chronique (ictère nucléaire). Cette encéphalopathie est visible à l'œil nu à l'autopsie sous forme de tâches jaunâtres.(KREO, Z. (2021)

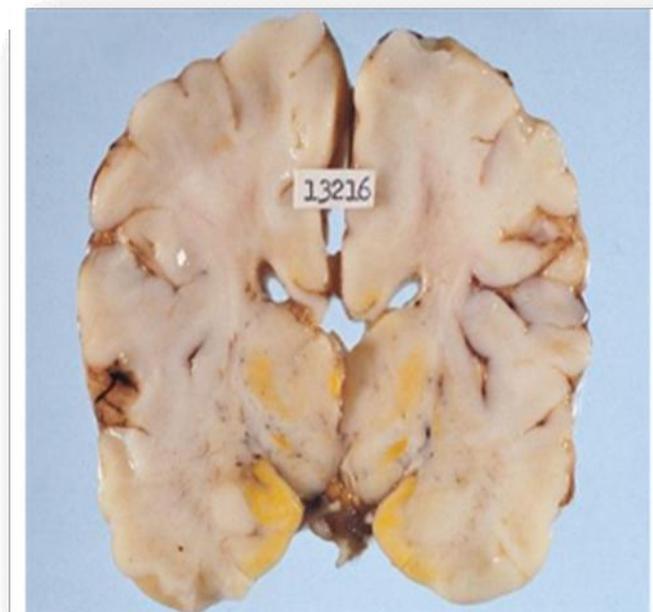


Figure 20 : Encéphalopathie bilirubinémique chez un nouveau-né à l'autopsie (U. F. O. Themes, « 12. Neurosurgery », Basicmedical Key, déc. 09, 2016.)

Le risque d'évoluer vers un ictère nucléaire est considérable si la bilirubinémie augmente à une vitesse de plus de $8,5\mu\text{mol/L/heure}$, ou si la bilirubinémie est à plus de $340\mu\text{mol/L}$ chez un nouveau-né à terme. (NICE guideline, mai 19, 2010.)

L'encéphalopathie hyperbilirubinémique désigne les symptômes précoces se manifestant dans les premiers jours à semaines de vie, après une hyperbilirubinémie néonatale grave. Elle provoque une altération neurologique temporaire, réversible grâce au traitement précoce. Elle se manifeste par : une léthargie, une hypotonie, une fièvre, des cris perçants et une diminution des réflexes archaïques. Dans les formes sévères, on aura plutôt : une hypertonie avec attitude en opisthotonos et / ou des convulsions. **(Shapiro, S. M. (2003))**

Chapitre III

Diagnostic Clinique et Biologique

de nouveau-né

1. Diagnostic clinique

Autre que la coloration jaune des tissus, il faut préciser l'aspect des urines et des selles et rechercher une altération de l'état générale ou une hépatomégalie, des signes cliniques de maladie grave du foie tels que des signes d'insuffisance hépatocellulaire, ou l'existence d'une grosse vésicule palpable (Sogni, 2007).

1.1. La loi de Kramer :

La loi de Kramer décrit la relation entre la bilirubinémie et la progression de l'ictère sur la peau. On décrit alors 5 niveaux de gravité : le moins grave étant quand seuls la tête et le cou sont atteints, le plus grave étant quand sont atteints la plante des pieds et la paume des mains. Dans tous les cas, cette loi permet seulement d'estimer les valeurs de la bilirubinémie mais l'évaluation visuelle ne remplacera jamais la mesure de la bilirubinémie. (W. Asl, « Management of neonatal jaundice in primary care », p 4.)



<i>Surface du corps</i>	<i>Niveaux de bilirubine indirecte dans le sang</i>
Face	40 à 60 mg / l (1)
Thorax et partie supérieure de l'abdomen	80 à 100 mg / l (2)
Partie inférieure de l'abdomen et bassin	120 à 140 mg / l (3)
Membres supérieurs et inférieurs	150 à 180 mg / l (4)
Paumes des mains et plantes des pieds	150 à 200 mg / l (5)

Figure 21 : Evaluation visuelle de l'INN (Kramer LI , 1969)

1.2. Le bilirubinomètre

Le bilirubinomètre transcutané (BTC) est un outil de dépistage non invasif de l'ictère néonatal (E. M. Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutané. Archives de Pédiatrie 2011.)

Le principe du BTC consiste en une spectrophotométrie par réflexion : le BTC émet de la lumière blanche en direction de la peau, une partie de celle-ci n'est pas absorbée et est recaptée sous forme de longueurs d'onde par l'appareil. Plus la peau est jaune et plus elle absorbe la composante bleue de la lumière blanche. La différence entre le signal émis initialement et celui reçu par l'appareil permet de mesurer l'intensité de l'ictère néonatal. (SBAI, A. (2019)).

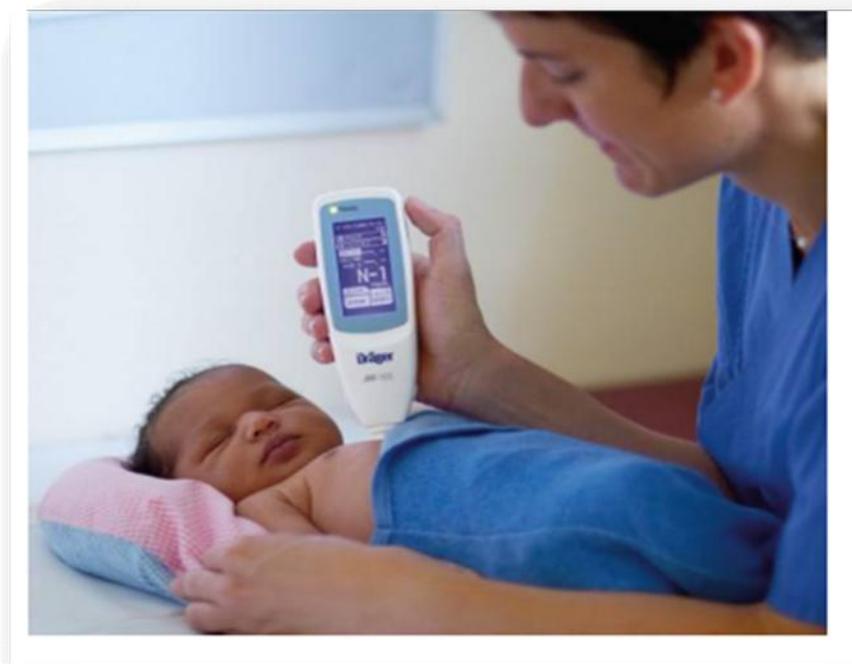


Figure 22: Bilirubinomètre

(https://www.draeger.com/fr_fr/Hospital/Products/Thermoregulation-and-JaundiceManagement/Jaundice-Management-and-Phototherapy/Jaundice-Screening/JaundiceMeter-JM-105)

2. Diagnostique biologique

L'examen clinique est fondamental, mais souvent insuffisant, car il ne permet pas de juger de l'intensité de l'ictère, à sa phase. Il est nécessaire d'effectuer une mesure sanguine de la bilirubine, de façon à pouvoir suivre l'évolution des mesures sanguines et à effectuer les investigations complémentaires nécessaires. Quelques examens complémentaires, toujours possibles en urgence, sont nécessaires à l'évaluation correcte de l'ictère. (Resselier, J.1962)

A. Examen hématologique :

FNS, désigne la formule numération sanguin, Cette examen permette d'obtention les nombre exacte de chaque formule sanguin selon le principe de comptage etidentique à l'aide

d'un appareil Coulter. La NFS est utilisée comme test général de dépistage pour rechercher des troubles tels que l'anémie, l'infection, ou de nombreuses autres maladies .(**Resselier, J, 1962**)

- Valeurs normales :

Chaque automate possède ses propres normes, mais en général les normes sont les suivants :

B. Les examens immunologiques :

GS, Un groupe sanguin est une classification de sang reposant sur la présence ou l'absence de substances antigéniques héritées à la surface des globules rouges. Ces antigènes peuvent être des protéines, des glucides, des glycoprotéines ou des glycolipides, selon le système de GS, et certains de ces antigènes sont également présents à la surface d'autres types de cellules de différents tissus. Il existe 4 groupes sanguins principaux : A, B, O et AB . (**Resselier, J.1962**)

Rh, Chaque GS possède ensuite un Rhésus (soit Rhésus positif, soit Rhésus négatif) ce qui implique qu'il y a en tout 8 types de groupes sanguins. (**Resselier, J.1962**).

C. Examen biochimique :

1. Bilirubine totale et direct ;

Une élévation de la bilirubine est responsable d'un subictère ou d'un ictère. L'augmentation du taux de la bilirubine provoque la libération des enzymes qui traduit une cytolyse, et le passage intracellulaire dans le sang . (**Resselier, J, 1962**)

2. Test de Coombs

L'incompatibilité foeto-maternelle rhésus est confirmée par un test dont la valeur diagnostique est fondamentale. Le sérum anti globine humaine agglutine les globules rouges ayant fixés des anticorps afin de mettre en évidence des anticorps immuns d'origine maternelle circulant dans le sang du nouveau-né et fixés sur ces hématies.

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 (**Labrune P.1998**)

- Un test de Coombs direct positif (en l'absence de traitement anti-D pendant la grossesse) oriente vers : une incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO ou Rhésus (**D, petit c, E, Kell...**).

-Un test de Coombs direct négatif oriente vers : un déficit en G6-PD, la maladie de Crigler-Najjar, la maladie de Minkowski- Chauffard, sans exclure l'incompatibilité ABO (**Société Française de néonatalogie.2006**)

3. Diagnostic étiologique

Devant tout ictère on recherche les autres facteurs comme :

- Age d'apparition de l'ictère.
- Existence de l'ictère néonatal dans la fratrie. Conditions de grossesse et d'accouchement.
- Poids de naissance, âge gestationnel.
- Examen neurologique minutieux.
- Infection génitale.
- Syndrome hémorragique.
- Trouble hépatique (TGO, TGP, PAL...etc.)(**Resselier, J.C. 1962**)

4. Traitement :

Il existe différentes modalités de traitement de l'ictère néonatal selon leur l'étiologie. En raison de diminution de taux de la bilirubine et pour prévenir les complications neurologiques « encéphalopathie bilirubinémique »; on constate plusieurs méthodes de thérapie dirigées contre cette pathologie (**Megarbane, B. 2008**)

Tableau 5. Indication de la photothérapie et de l'exsanguino-transfusion(EST) (M. J .MAISELS , 1972)

Age Bilirubine libre mg/l	< 24 h	24 h – 48 h	49 h – 72 h	> 72 h
< 50	Observation	Observation	Observation	Observation
50 – 90	Photothérapie si hémolyse	Observation	Observation	Observation
100 – 140	EST si hémolyse	Photothérapie	Photothérapie	Observation
150 – 170	EST	EST	Photothérapie	Photothérapie
180 et plus	EST	EST	EST	EST

4.1. Traitement par photothérapie :

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. (**Megarbane, B, 2008**)

Mécanisme d'action

L'objectif de la photothérapie est de réduire la concentration de la bilirubine dans la circulation ou d'empêcher son augmentation. Elle 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.

La longueur d'onde la plus efficace pour la dégradation de la bilirubine au niveau cutané est comprise entre 400 et 520 nm avec un pic à 460 nm (avec une variation de plus ou moins 10 nm). La lumière la plus efficace actuellement est une lumière bleue. (**Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK .2004**)

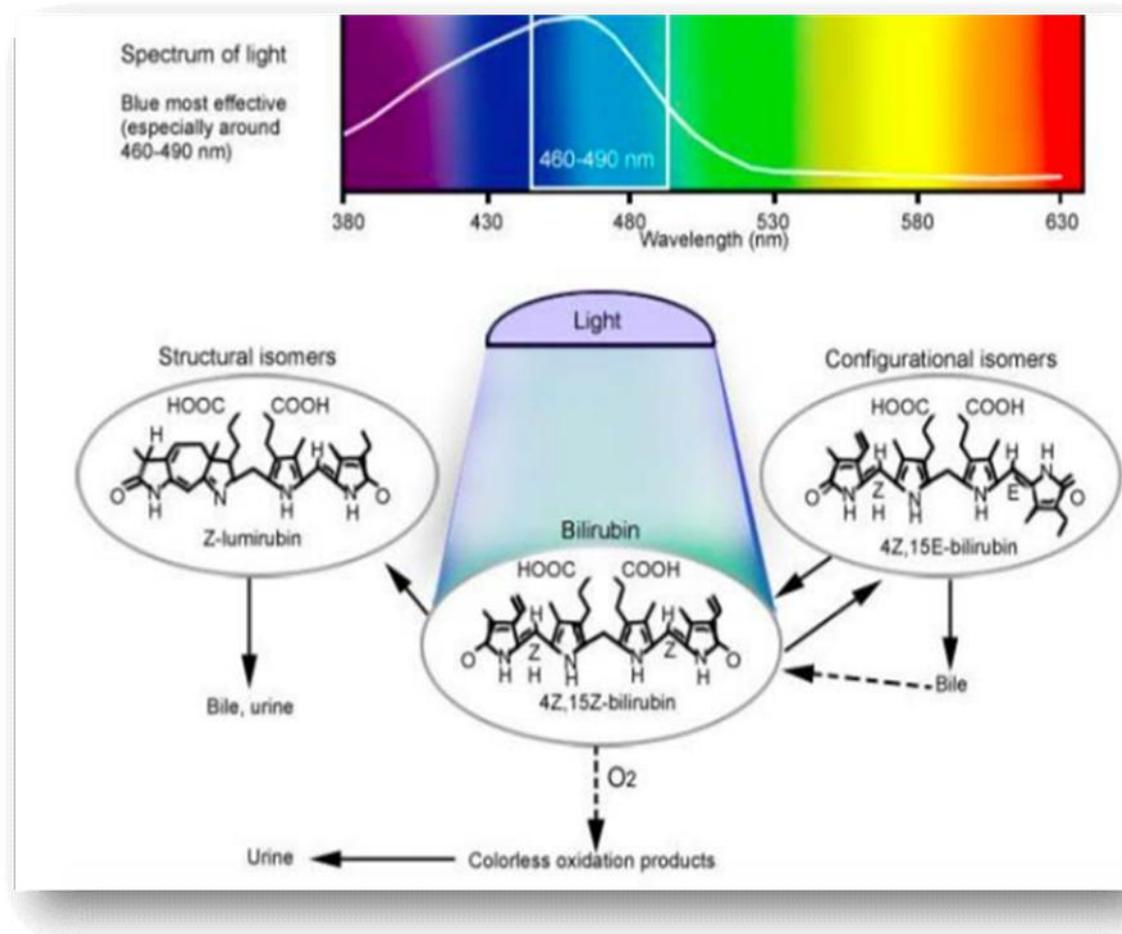


Figure 23: Mécanisme d'action de la photothérapie (Sawyer T.2015)

Il existe deux types de photothérapie :

La photothérapie conventionnelle:

Dans un lit ou une couveuse avec un « éclairage énergétique » de 2 à 3 mW/cm² ou une « irradiance » de 8-10 W/cm² par nm une seule face du nouveau-né, elle utilise une source lumineuse constituée de tubes (6 à 8), son efficacité peut être améliorée en augmentant la surface exposée avec un miroir placé sous le nouveau-né et un hamac translucide. (Edris AA, Ghany EA, Razek AR, Zahran AM.2014)



Figure 24 . Appareil de photothérapie conventionnelle (KREO, Z. (2021))photothérapie intensive

dispensant une exposition complète, pluridirectionnelle du nouveau-né avec un éclairage énergétique intense ($> 3 \text{ mW/cm}^2$ ou une « irradiance » $> 30 \text{ W/cm}^2$ par nm). Elle 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%) et limite le recours à l'exanguino-transfusion en cas d'ictère sévère . 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. (Edris AA, Ghany EA, Razek AR, Zahran AM.2014)

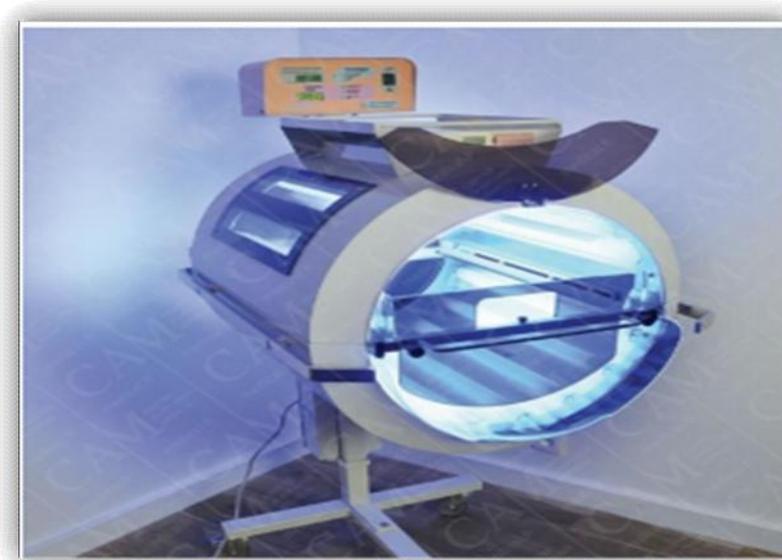


Figure 25 . Appareil photothérapie intensive (KREO, Z. (2021))

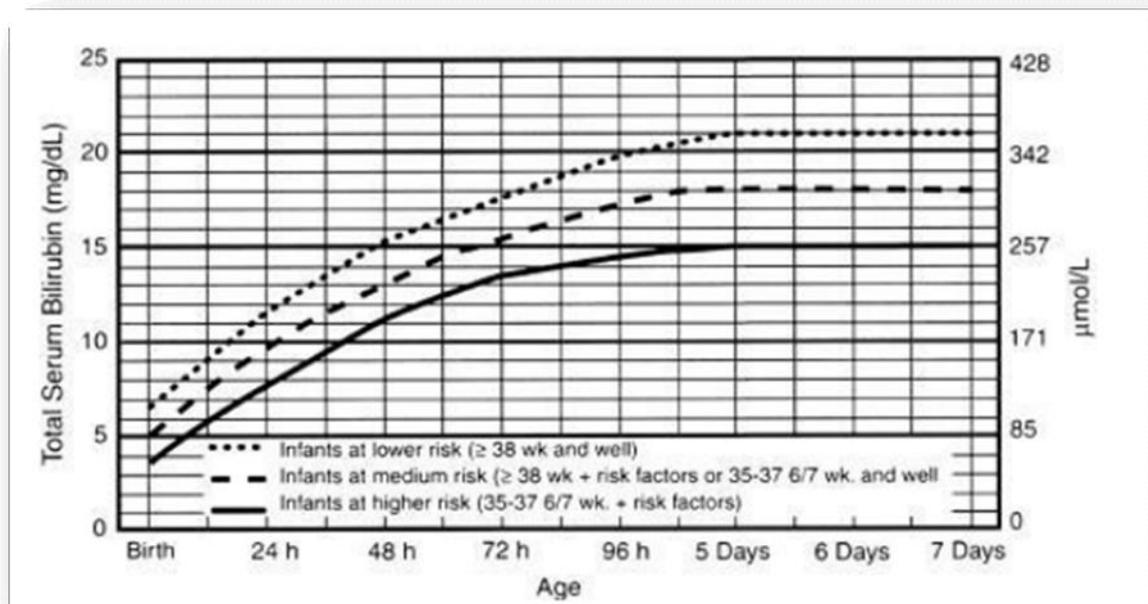


Figure 26. Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement de photothérapie (Megarbane, B. 2008)

4.2. 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. (Corongiu, B., and Roth, M.1990)

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. (Odievre, M.1986)

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. Des travaux expérimentaux ont montré l'efficacité de l'albumine dans la prévention de la neurotoxicité de la bilirubine, de même des études ont montré que l'albumine associée à la photothérapie permet une diminution plus précoce et plus rapide de la bilirubine plasmatique non liée que la photothérapie seule, ainsi il est important de proposer, simultanément à la discussion d'initier la photothérapie, une perfusion d'albumine. On utilise de l'albumine à 20 %, diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5 % à la dose 1 à 1,5 g/kg.

Cette perfusion peut, lorsque la bilirubinémie reste dans des zones dangereuses malgré le traitement intensif, être renouvelée 24 heures plus tard. (BRANGER, B. 2006)

4.3. 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 $\mu\text{mol/l}$ les indications de photothérapie intensive pour l'âge. (Vert, P et Arthuis, M, 2005)

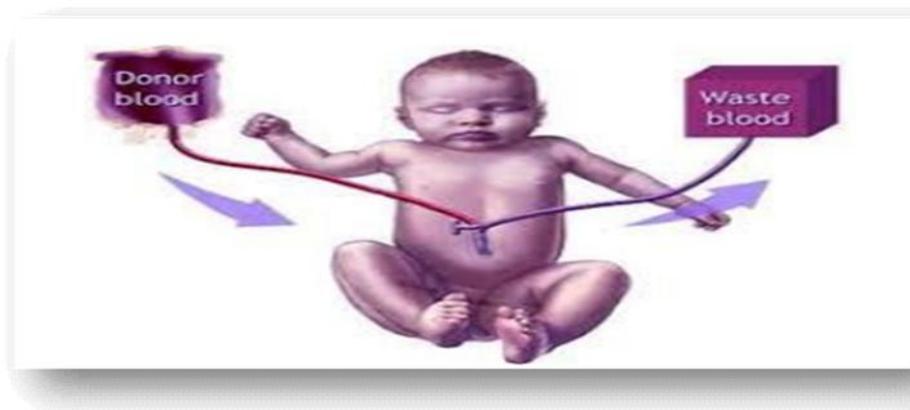


Figure 27: Illustration schématisique du principe de l'EST selon le CNRHP (KREO, Z, 2021)

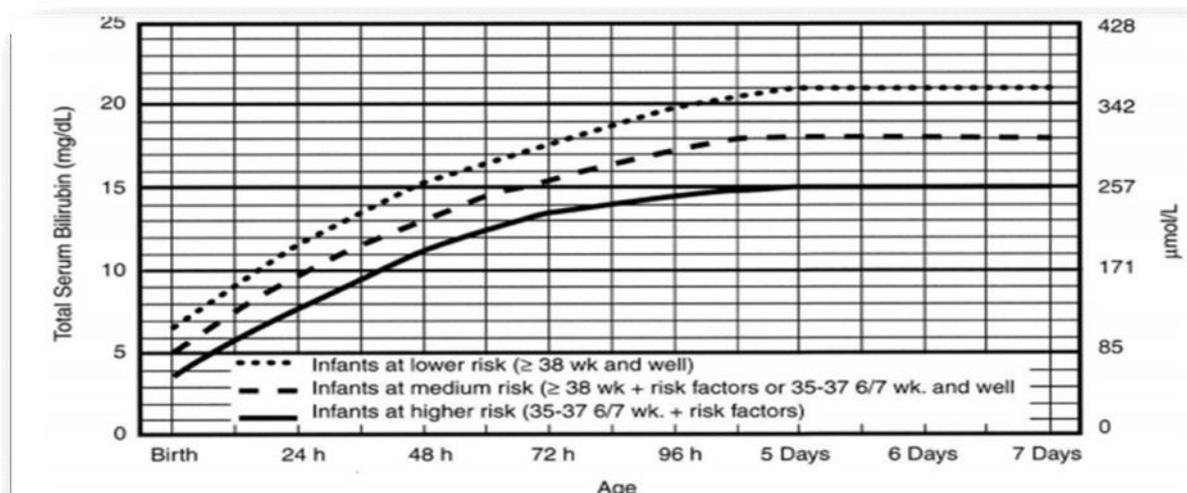


Figure 28. Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement d'exsanguinotransfusion (Cortey, A, 2011)

4.4 Traitement Chirurgicale :

Le traitement chirurgical doit être réalisé à l'ictère de bilirubine direct pour traiter les voies cholestase récurrente familiale ou cholangite sclérosante et les voies biliaires extra hépatique et d'autre anomalie (**Galtier-Boissière, E, 2006**).

Partie II

Partie expérimentale

*Matériels
& méthodes*

1. Objectif

L'objectif de ce travail consiste à suivre les caractéristiques cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés ayant les signes d'ictère à la naissance. Cette maladie touche une bonne partie de la population et la prise en charge s'avère un moyen efficace de prévention et de lutte qu'il faut entreprendre au sein des hôpitaux. Plusieurs techniques d'investigations et de dépistage biochimique, ainsi que immunologique sont effectuées sur des prises de sang prélevées chez les nouveau-nés ictériques. Ces dosages sont ensuite comparés aux normes usuelles ce qui permet ainsi la détermination du traitement adapté pour chaque cas ictérique.

2. Présentation de la structure de stage

L'étude à été réalisée entre le mois de MARS 2021 et le mois de MAI 2021 au niveau du laboratoire relevant du service de la maternité et de l'enfance de –HAMDANE BAKHTA.



**Figure 29. Etablissement hospitalier de maternité et d'enfance
HAMDANE BAKHTA .SAIDA**

3. Matériels et méthodes

3.1. Population de l'étude

Notre étude a été menée sur des observations de 464 nouveau nés au centre de la maternité Hamdane Bakhta , dont 390 présentant un ictère néonatal (physiologique et pathologique).

NB : vu les circonstances exceptionnelles découlant de la pandémie COVID 19, et les instructions sévères prises par l'établissement ainsi que le manque de moyens (réactifs) au niveau de laboratoire de la maternité, nous étions dans l'obligation de minimiser le nombre d'échantillons pour analyses biochimiques

Par conséquent notre étude a été portée sur 52 nouveau nés repartis en :

- 26 nouveau nés présentant un ictère physiologique(soit 6%)
- 26 nouveau nés présentant un ictère pathologique (soit 100% des cas)

3.2. Prélèvement sanguin

Au cours de la prise sanguine, les infirmières du service neo-nat utilisent des cathéters jetables pour prélever le sang veineux (en général au niveau du pli du coude ou à défaut au niveau de la veine du dos de la main). Le sang prélevé est mis dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA, héparine ou citrate), puis homogénéisé par retournement successifs et centrifugé pour récupérer à la fin le sérum ou plasma hépariné sans hémolyse orienté pour les examens sérologiques, biochimiques et hématologiques.

3.3. Transport et conservation des échantillons

Le sérum ou plasma obtenu à partir de l'échantillon peut être dosé dans un délai maximum de 5 à 6 heures, quand il est conservé à la température du laboratoire. Délai de dosage est plus long, il est préférable de conserver l'échantillon décanté à +4°C. Dans tous les cas, il est recommandé de protéger ce dernier de la lumière vive.

4. Mesures et contrôles

4.1. Matériel utilisés :

- Micropipettes multicanaux
- Centrifugeuse



- Coulter FNS
- Spectrophomètre (Mindray), Coulter FNS
- Les tubes contiennent l'anticoagulant EDTA, héparine ou citrate
- Les différents réactifs (GS, BT, BD, ,etc.)
- . la gaz
- . Une plaque alvéolée contenant quatre puits / des cure-dents.

4.2. Les examens biochimiques

. *Bilirubine total et directe*

- Principe :

La bilirubine est transformée en azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazote, et se mesure par photométrie. Des deux fractions présente dans le sérum, la bilirubine – glucurinide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seul la première réagit en milieu aqueux (bilirubine direct). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec diméthylsulfoxyde (DMSO)-(bilirubine indirect). Dans la détermination de la bilirubine indirecte, on détermine également la directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon (Technique de Hijmans Van; 1970) ANNEX 1

- Réactif :

R1(D) = acide sulfanilique, acide chlorhydrique, diméthylsulfoxyde.

R2(T) = acide sulfanilique, acide chlorhydrique.

R3 = Nitrite de sodium.

R4 = Etalon.

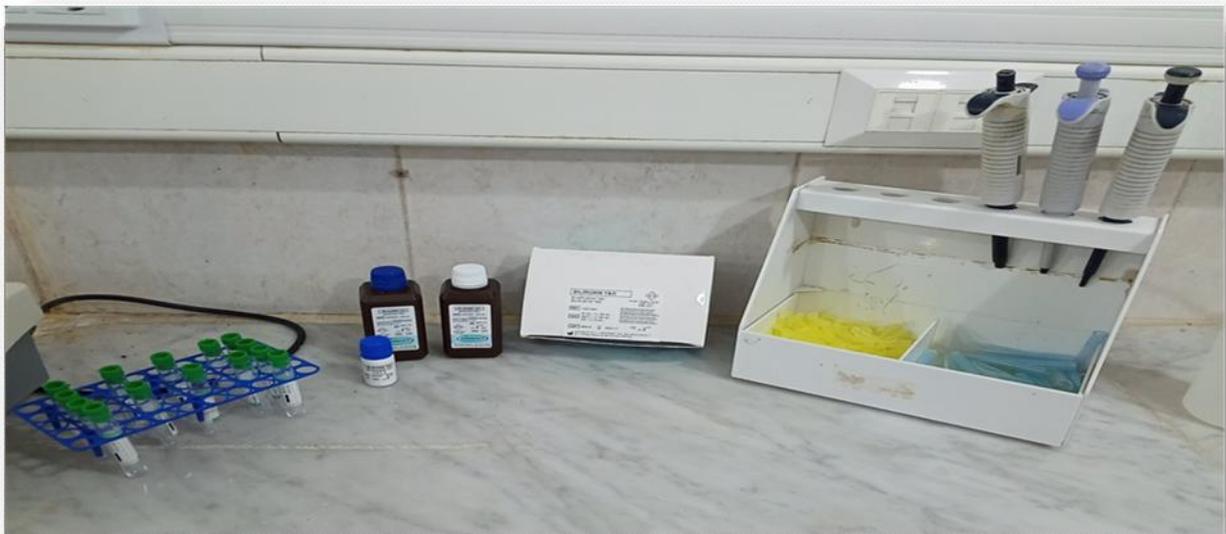


Figure 32. L'examen biochimique de la bilirubine

- Mode opératoire :

Pour le dosage de la bilirubine, on va établir le protocole suivant :

1- Condition de test :

- Longueur d'onde : 555 nm (530-580).
- température : 15-25°C.

2- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3-Pipette dans une cuvette .

Tableau 6 : Préparation des solutions dans les tubes:

	Tube1	Tube2	Tube3	Tube4
	Blanc	BT	Blanc	BD
R1 (D) (mL)	—	—	1,5	1,5
R2 (T) (mL)	1,5	1,5	—	—
R3 (µL)	—	50	—	50
Echantillon /Etalon (µL)	100	100	100	100

Après la préparation, les tubes sont laissés à incuber pendant 5 minutes à 15 - 25°. Après cela est abordée la phase de lecture .

Notion :

Diluer les échantillons de nouveau-nés ou très ictériques au 1/5 dans une solution de Na Cl à 9g/l .

Lecture de l'absorbance (A) :

La lecture de l'absorbance est faite par spectrophotométrie UV- visible d'absorption moléculaire (SAFAS UVM2 ,1994).

. Principe de la spectrophotométrie :

Un faisceau lumineux émis par une source lumineuse, traverse la cuve remplie par la solution préparée (sérum + réactif). Une partie de cette lumière incidente est absorbée par les molécules colorées (bilirubine), et est mesurée.

. Eléments de base de l'appareil :

- Une source d'énergie (électricité).
- Source lumineuse (lampe à UV).
- Monochromateur destiné à éliminer les longueurs d'ondes non désirés.
- La cuve ou récipient à échantillon, dans le quel la solution colorée est placée pour la photométrie
- Cellule photoélectrique pour transformer l'énergie lumineuse transmise en énergie électrique pouvant être mesurée.

Dispositif de lecture pour transformer la valeur de l'énergie en chiffres (ordinateur).

Différentes fractions de la bilirubine peuvent être dosées :

- la bilirubine libre ou non conjuguée (BNC)
- la bilirubine conjuguée (BC)
- et la bilirubine totale(BT)

$$BT = BNC + BC$$

Valeurs normales :

En raison du contexte physiologique et en l'absence de toute pathologie on donne:

**Tableau 7 : Les Valeurs de référence en biochimie pédiatrie
séméiologie biologique.(A. Schlumpf et E. Maris ,2007)**

âge du nouveau né	Valeur normale pour la bilirubine totale
12 heures	< 103 $\mu\text{mol/L}$ 60 mg/L
J+2	< 145 $\mu\text{mol/L}$ 85 mg/L
J+3	< 196 $\mu\text{mol/L}$ 115 mg/L
J+4 à J+5	< 150 $\mu\text{mol/L}$ 88 mg/L
J+5 à J+15	baisse progressive jusqu'aux valeurs de l'adulte (17 $\mu\text{mol/L}$)

Le taux de bilirubine conjuguée sera fonction de l'état de maturité du foie il doit rester inférieur à 10% de la bilirubine totale. Il ne faut pas confondre l'ictère physiologique et l'ictère pathologique; il existe une période à surveiller pour ne pas laisser de Séquelles au cerveau.

- Valeurs pathologiques :

L'ictère est cliniquement décelable pour une bilirubine totale proche de 30 $\mu\text{mol/L}$.

Pour des valeurs comprises entre 20 et 50 $\mu\text{mol/L}$ (20 à 30 mg/L) on parlera d'état sub-ictérique. On parle d'ictère franc pour une bilirubine totale de l'ordre de 120 à 190 $\mu\text{mol/L}$ (70 à 110 mg/L). Dans les cas très intenses les valeurs de la bilirubine totale peuvent aller jusqu'à 850 $\mu\text{mol/L}$ (500 mg/L) et plus. Le sérum est alors fortement coloré en jaune avec des reflets verdâtres.

4.3 Examen hématologique :

FNS

- Principe :

FNS désigne la formule numération sanguin, Cette examen permette d'obtention les nombre exacte de chaque formule sanguin selon le principe de comptage et identique à l'aide d'un appareil Coulter. La NFS est utilisée comme test général de dépistage pour rechercher des troubles tels que l'anémie, l'infection, ou de nombreuses autres maladies. Il s'agit en fait d'un ensemble de tests qui analyse les différents composants du sang et comprend les éléments suivants:

Numération sanguine

- Leucocytes
- Hématies
- Hémoglobine
- Hématocrite
- VGM (Volume globulaire moyen)
- TGMH (Teneur glob. moy en Hb)
- CCMH (Conc corp.moy en Hb)

Formule sanguine leucocytaire :

- Granulocytes neutrophiles
- Granulocytes éosinophiles
- Granulocytes basophiles
- Lymphocytes
- Monocytes Numération des plaquettes
- plaquettes
- Volume moyen plaquettaire

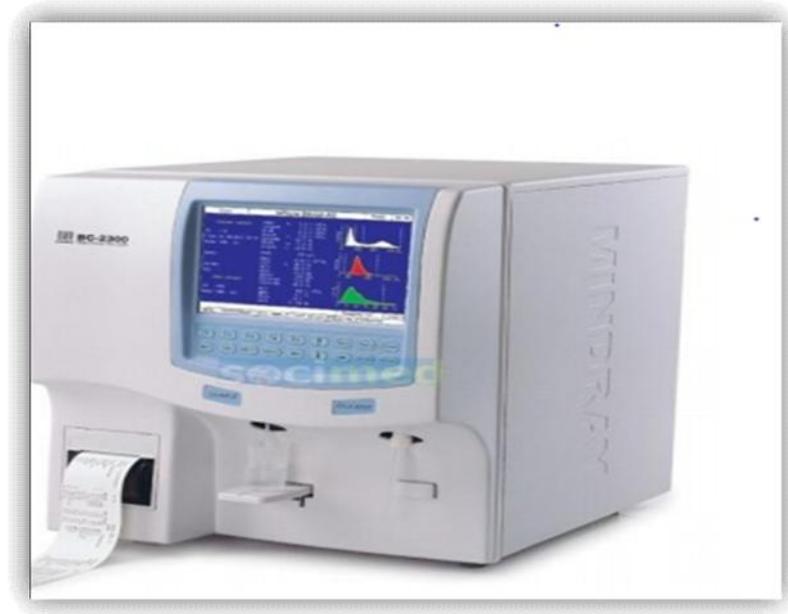


Figure 33. Coulter FNS.

C'est analyseur automatique d'hématologie permettant l'obtention des résultats de beaucoup paramètres du sang, par :

- ♣ Calibration automatique
- ♣ Aspiration en mode manuel, avec nettoyage automatique pour tous les types d'échantillons : normaux, pédiatriques ou gériatriques.
- ♣ Aspiration sur tube du sang ouvert.
- ♣ Une seule commande pour lancer l'analyse.
- ♣ Edition des résultats et histogrammes sur imprimante externe.

4.4. Examen immunologique :

- . Groupe sanguins ABO /Rhésus D

Un groupe sanguin est une classification de sang reposant sur la présence ou l'absence de substances antigéniques héritées à la surface des globules rouges. Ces antigènes peuvent être des protéines, des glucides, des glycoprotéines ou des glycolipides, selon le système de GS, et certains de ces antigènes sont également présents à la surface d'autres types de cellules de différents tissus. Il existe 4 groupes sanguins principaux : A, B, O et AB.

Chaque GS possède ensuite un Rhésus (soit Rhésus positif, soit Rhésus négatif) ce qui implique qu'il y a en tout 8 types de groupes sanguins.

- Protocole :

Pour réaliser la détermination du groupe sanguin d'un échantillon, il faut :

- Placer à l'aide d'une pipette 1 à 2 gouttes du sang à analyser dans les 4 puits d'une plaquette à concavité.

- Ajouter à l'aide d'une pipette 1 à 2 gouttes du sérum anti-A, anti-B, anti-AB, et anti-Rh dans le 1er puits, le 2ème puits, le 3ème puits, et le 4ème puits .

- A l'aide d'un cure-dent, agiter l'intérieur de chaque puits pendant 30 secondes et lire le résultat



Figure 34 . les principaux réactifs de GS

Expression et analyse statistique des résultats

Les résultats sont exprimés par la moyenne (M) des valeurs individuelles, affectées de l'erreur standard à la moyenne (S.E.M). La comparaison de deux moyennes est effectuée par un test t de Student. La comparaison de plusieurs moyennes est effectuée par une analyse de variance (ANOVA) avec le facteur traitement (nouveau nés ictère physiologique, nouveau nés ictère pathologique).

Une probabilité $p < 0,05$ est considérée significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Sigma statistique 3,5.

*Résultats
& Discussions*

Difficultés et limites de l'étude

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers surtout que la durée d'hospitalisation est généralement courte, en plus le manque de données observées dans certains dossiers, notamment le recueil complet de coordonnées des nouveau-nés.

De même notre étude coïncidait avec l'épidémie de Corona Virus durant lequel le service du néo-natal a appliqué des disciplines strictes concernant les nouveaux nés à titre préventif, ce qui a rendu encore notre tâche plus difficile.

Résultats et discussion

1. Résultats Epidémiologiques

1.1. Incidence d'ictère néonatal physiopathologique

Notre étude a été réalisée entre le mois de Mars jusqu'au mois de Mai 2021, au niveau du centre de la maternité HAMDANE BAKHTA Saida, nous avons recensé 468 nouveau nés, dont 390 cas présentant un ictère néonatal, soit une prévalence de 83%.

Parmi ces 390 nouveaux nés ictériques, ont été enregistrés 26 cas présentant un ictère pathologique nécessitant une hospitalisation dans le service de la néonatalogie. Ce qui présente une fréquence de 6% des admissions des nouveaux nés ictériques ; ces indicateurs épidémiologiques varient d'un pays à un autre, d'une institution hospitalière à une autre.

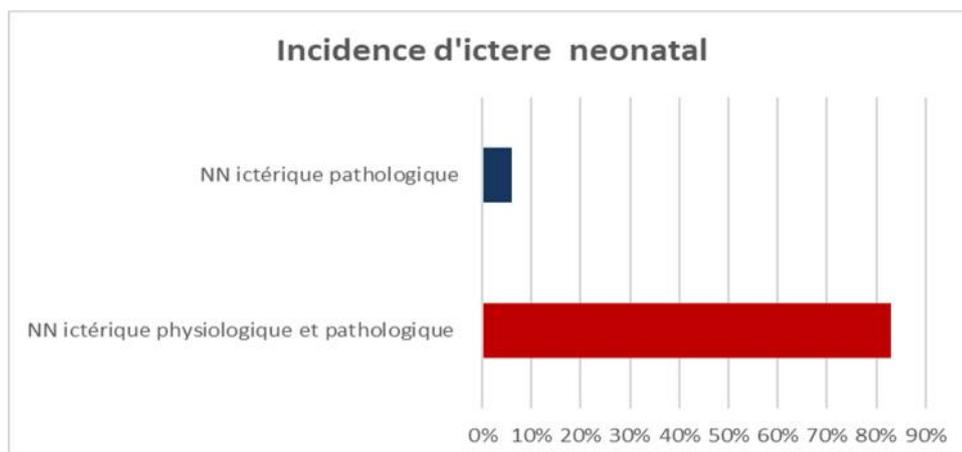


Figure 35 .Incidence d'ictère néonatal

Cette fréquence est proche de celle trouvée par **André Kabamba Mutombo et al., (2014)** ,estimée à 4.9% et de 3,7% recensée par Rabesandratana dans le service de néonatalogie à Mahajanga (Madagascar) .(**Rabesandratana N, et al.,2004**).

1.2. Types d'ictère

Selon notre étude nous avons observé une prédominance de l'ictère physiologique (94%) par rapport à l'ictère pathologique (6%).

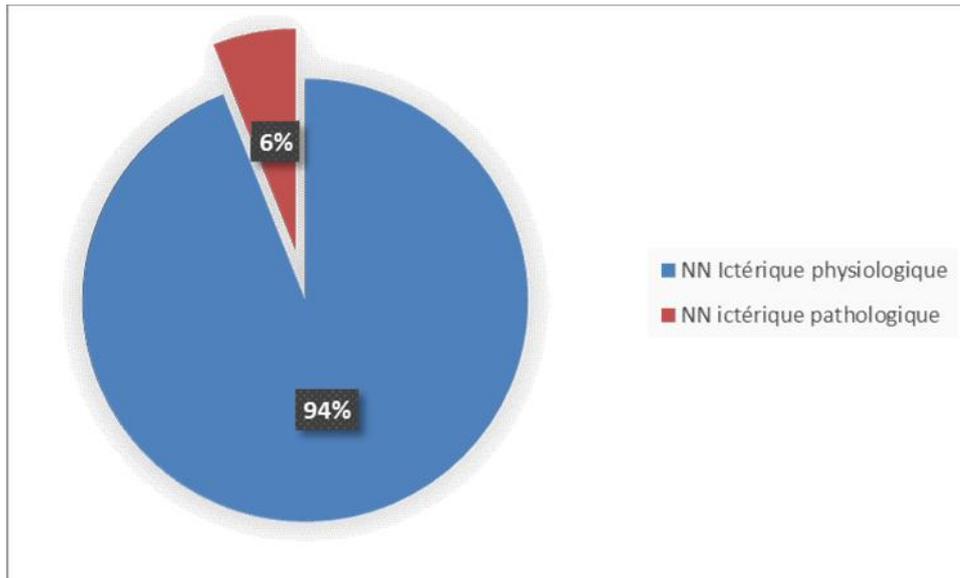


Figure 36 .Types d'ictère

Ces résultats rejoignent ceux d'ANAGONOUKPE, M. A. (2016) qui a trouvé que l'ictère physiologique est le plus fréquent. Il s'observe chez 65% à 75% des nouveau-nés sains, et est lié à un défaut physiologique néonatal de maturité de la glycoconjugaison de la bilirubine. Il apparaît au 2^{ème} et 3^{ème} jour de vie, et disparaît vers le 5^{ème} ou 6^{ème} jours de vie.

La coloration jaune de la peau et la muqueuse est due à l'augmentation de la production de la bilirubine qui est 2 à 3 fois supérieure à celle de l'adulte, cette augmentation est interprétée par le fait que la durée de vie des globules rouges (GR) est de 80 jours chez les nouveau-nés au lieu de 120 jours chez les adultes (**Dodd, 2007 ; Simeoni, 2008**).

L'ictère physiologique est un ictère à bilirubine libre d'origine pré-hépatique. Il est lié à une immaturité hépatique et à un déséquilibre entre la production de la bilirubine et son élimination chez le nouveau-né. (**HOET, J. P., et al .,1945**)

Une immaturité hépatique favorise l'hyperbilirubinémie par une diminution de la captation hépatocytaire de la bilirubine et par un déficit des systèmes de conjugaison notamment de la UDP-glycoryltransférase (**ANAGONOUKPE, M. A. ,2016**).

1.3. Répartition de l'ictère néonatal selon le sexe :

La répartition de l'ictère néonatal selon le sexe a révélé une prédominance masculine recensée à 61%, par rapport au sexe féminin estimé à 39%.

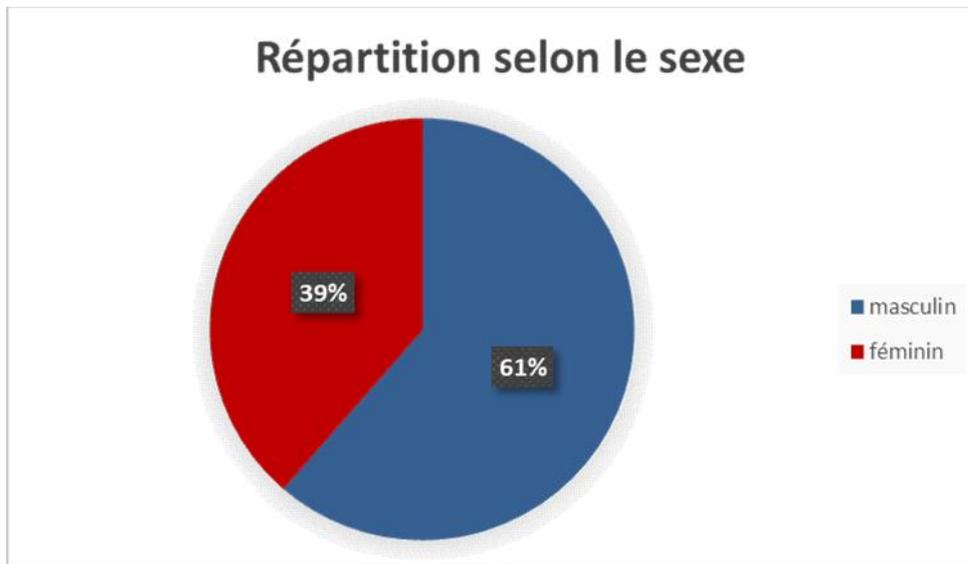


Figure 37 .Répartition des nouveau-nés selon le sexe

Nos résultats sont superposables à ceux rapportés par d'autres auteurs sans aucune explication spécifique ne soit donnée ;(**Stevenson DK, et al ., 2001**) ; (**Barkat A, et al ., 2003**) ; (**Coovadia HM . ; 2004**) ; (**Bellavary M ; 2013**).

1.4. Age gestationnelle : (prématuré / à terme) :

Dans notre étude, 54% des nouveaux nés ictériques sont prématurés alors que 46% sont nés à terme.

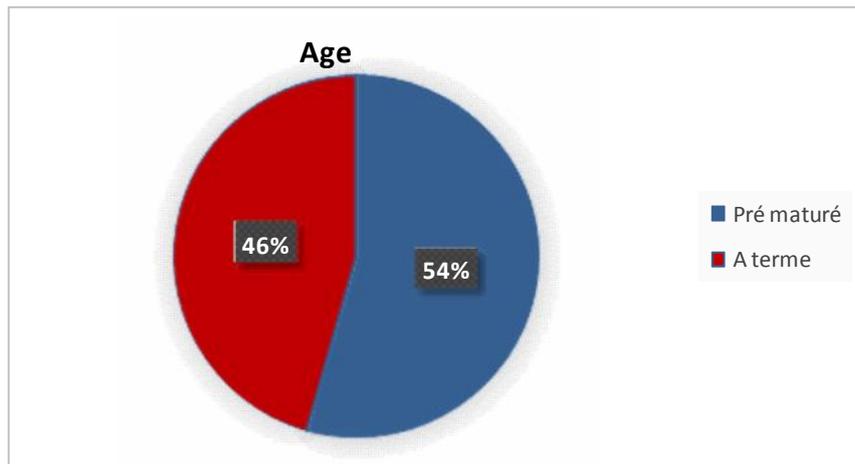


Figure 38 .âge gestationnelle : (prématuré / à terme)

Nos constatations sont en accord avec celles de *M. BOUABDELLAH, al.,(2010)* qui ont trouvé que les principales étiologies retenues sont l'immatunité hépatique (65,7% chez les prématurés et 51,3% chez les nouveau-nés à terme) .

De plus *Grosse, C, & Simeoni, U. (2012)*, ont dit que l'hyper bilirubinémie chez le nouveau-né prématuré est plus fréquente, et plus sévère du fait de l'immatunité des systèmes hématologique, hépatique et gastro-intestinal. En plus, la maturation de l'extraction de la bilirubine par les hépatocytes ainsi que la glucuronoconjugaison sont ralenties chez le nouveau-né prématuré.

1.5. Les Incompatibilités fœto-maternelles

L'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle est une cause fréquente d'ictère néonatal, l'ictère est typiquement précoce et intense. On distingue :

1.5.1. L'incompatibilité dans le système ABO :

Groupage de la mère et du nouveau-née :

Dans la période de notre étude nous avons enregistré une prédominance du groupage sanguin O⁺ (54,38%)chez les mamans ayant des nouveaux nés ictériques, suivi du groupage A⁺ a 28,80% (**figure 38**).

Tandis que Chez les nouveaux nés le groupage A⁺ prédomine à 35 %, suivi du groupe B⁺ estimé à 30 %. (**Figure 39**).

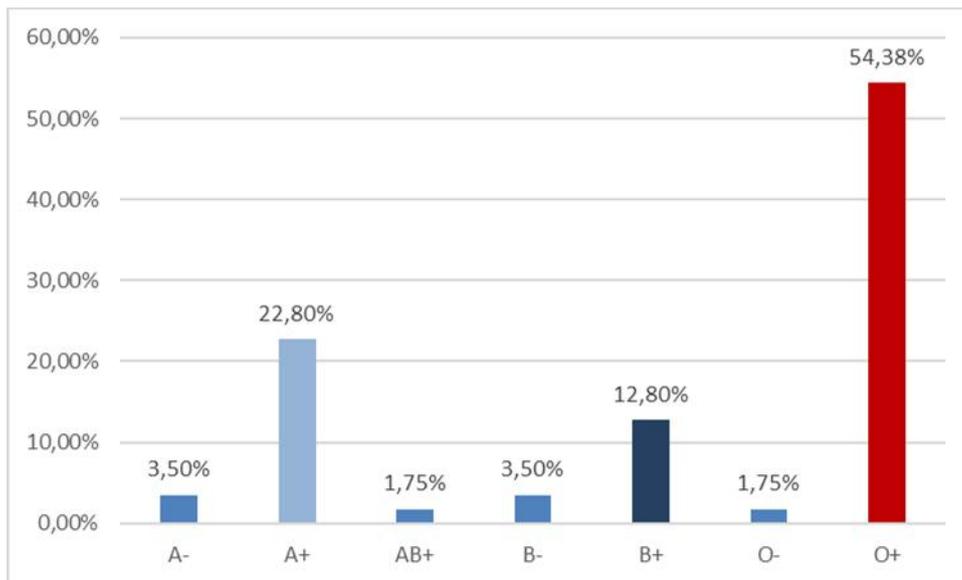


Figure 39 : Groupage de la mère

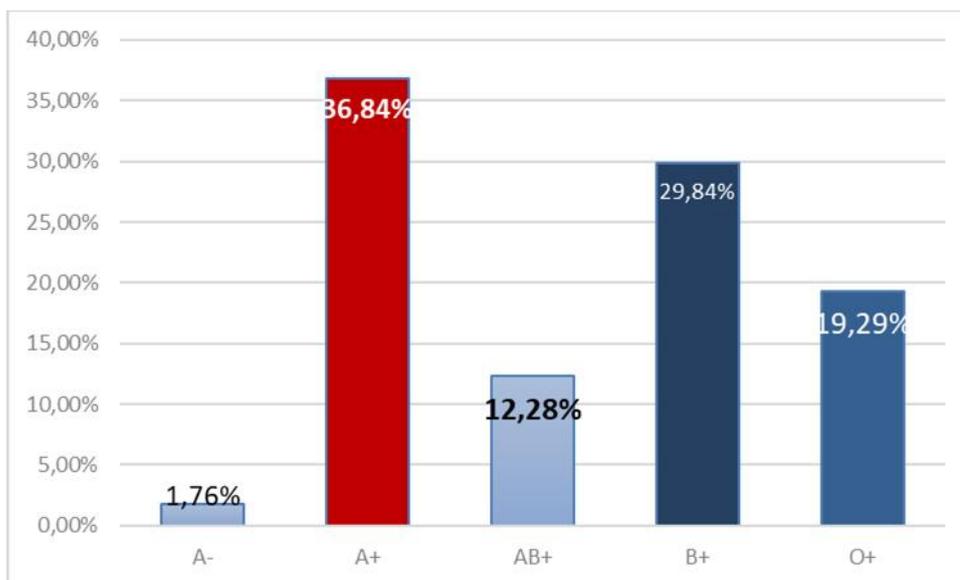


Figure 40 : groupage de nouveau née

1.6. Répartition des cas en fonction des causes d'ictère

1.6.1. Les incompatibilités dans le système ABO

Dans la présente étude nous avons remarqué que l'ictère d'incompatibilité du système ABO est le plus fréquent des étiologies hémolytiques, c'est une cause courante d'hyperbilirubinémie grave.

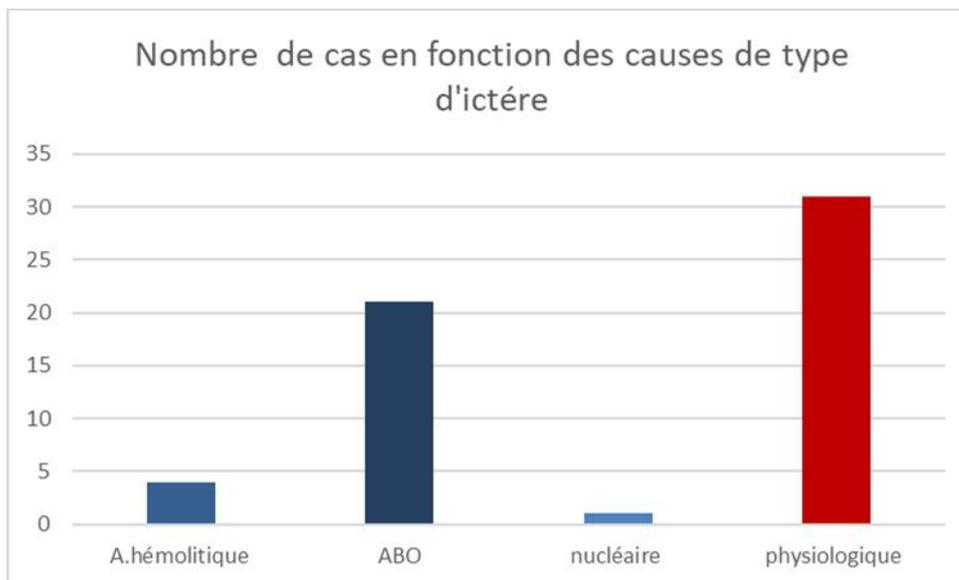


Figure 41. Les incompatibilités dans le système ABO

Nos résultats corroborent à ceux obtenus par **kgul Set al., (2004)**, qui ont confirmé que la mère portante un groupage sanguin type O, donne lieu à un nouveau-né à un ictère précoce et intense associé à une anémie post natale.

Parfois, d'autres formes d'incompatibilité de groupe sanguin peuvent provoquer une maladie hémolytique similaire, mais moins sévère, si la mère est de groupe sanguin O et le fœtus de groupe A ou B, la mère peut produire des anticorps anti-A ou anti-B qui pourront traverser le placenta en grandes quantités, qui vont se fixer sur les globules rouges du fœtus et provoquent leurs destructions (hémolyse), entraînant une anémie et une hyperbilirubinémie légères. On parle alors d'incompatibilité ABO. Cette dernière entraîne généralement une anémie moins sévère que l'incompatibilité Rhésus, (**Andrew W. Walter ., 2020**).

1.6.2. Les incompatibilités de rhésus :

Dans cette répartition spécifique nous avons enregistré chez les mères une nette prédominance du rhésus positif par rapport à celle de rhésus négatif.

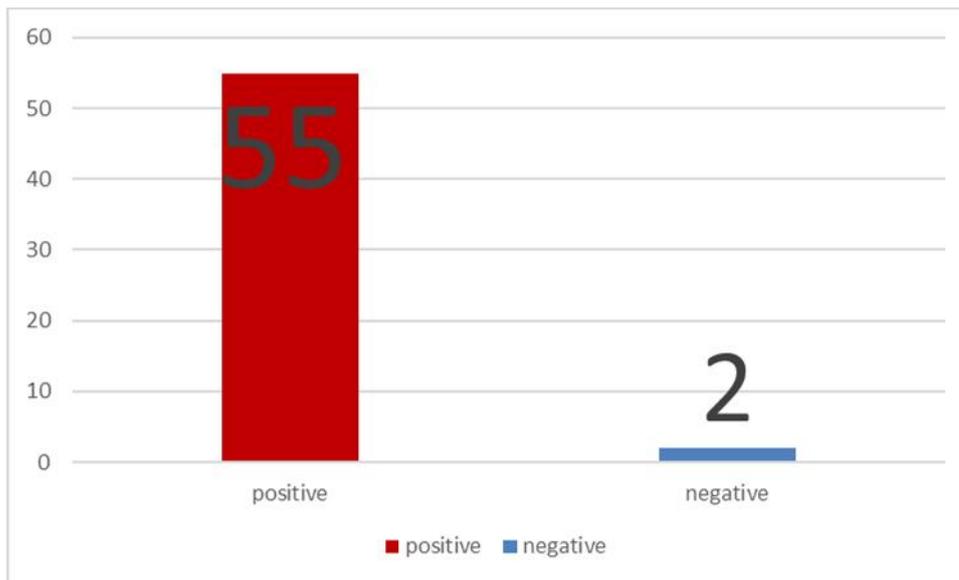


Figure 42 : Rhésus de la mère

Si le sang d'un bébé est Rhésus positif et que celui de la mère est Rhésus négatif, on parle alors d'incompatibilité Rhésus. En conséquence, le système immunitaire de la mère peut identifier le sang Rhésus positif du fœtus comme « étranger » et produire des anticorps qui ciblent le facteur Rhésus sur les globules rouges du fœtus (on parle alors de sensibilisation). Cependant, ces anticorps affectent le fœtus plus tard au cours de la même grossesse. (Andrew W. Walter ; 2020).

1.6.3. Ictère nucléaire :

Durant la période de notre étude nous avons enregistré un seul cas d'ictère nucléaire, qui est un taux très faible par rapport aux autres types d'ictère.

La bilirubine non conjuguée est liposoluble et peut traverser la barrière hématoencéphalique, après sa pénétration dans les neurones des noyaux gris centraux, cette bilirubine indirecte interfère avec la phosphorylation oxydative et la respiration cellulaire entraînant ainsi une nécrose et une dégénérescence neuronale, à l'origine d'un ictère nucléaire. (F.Djehali ,2020).

La plupart des études d'incidence reposent sur des registres de cas rapportés avec des définitions parfois différentes.

Manning D, et al. (2007) ont rapporté qu'en Grande Bretagne une incidence de 7,1/100 000 cas d'hyper bilirubinémie libre à 510 $\mu\text{mol/l}$.

Au Danemark un taux de 45/100 000 est enregistré pour les nouveau nés présentant un taux de bilirubine totale à 450 $\mu\text{mol/l}$ (**Bjerre J.V., Petersen J.R., and Ebbesen F. , 2008**)

Au Canada, ou ils ont recensé une incidence d'encéphalopathie aigüe de 1/49 000 et d'ictère nucléaire de 1/43 000. Tandis qu'aux Etats-Unis, 98 des 119 nouveaux nés (82%) présentant un ictère nucléaire avaient une bilirubinémie totale à 513 $\mu\text{mol/l}$ (**Maisels M.J,2009**)

1. 7. Répartition des nouveau- nés selon le type de bilirubinémie :

Dans notre étude 100% des nouveau nés ayant une hyper bilirubinémie présentaient un ictère a bilirubine non conjuguée (indirect), on a pas recensé des cas d'ictère a la bilirubine conjuguée (cholestase),ce qui confirme la prédominance de l'ictère a la bilirubine non conjuguée par rapport à celle conjuguée.

Ces résultats sont comparables avec ceux de **ANAGONOUKPE, M. A. (2016)**, qui a trouvé que parmi les 48% de nouveau- nés ayant une hyper bilirubinémie, 46% des nouveau-nés présentent un ictère à bilirubine non conjuguée et 2% un ictère à bilirubine conjuguée.

Une autre cause de l'ictère à bilirubine non conjuguée est l'infection. Il s'agit en effet dans la majorité des cas d'infections materno-fœtales bactériennes qui constituent l'une des étiologies principales de l'ictère à bilirubine non conjuguée (**Anagonou kpE, M. A. (2016)**).Son importance a été soulignée par plusieurs auteurs ou elle figure parmi les 3 premières causes d'ictère néo-natal.(**TADY M.B,et al., 1986 ; KUAKUV et al.,1998**).

De même, les travaux de **KUAKUVI et al** , ont recensé 185 nouveau-nés ictériques, dont 82 d'entre eux ont une étiologie d'origine infectieuse, dans ce cas-là l'infection occupe la première place dans les causes d'ictère néo-natale. **MÉTHODOLOGIE, C. M. E. (1996)**.

1 .8. Age apparition de l'ictère :

L'âge prédominant d'apparition de l'ictère des nouveaux nés dans notre série était 3 jours, avec un pourcentage de 54%

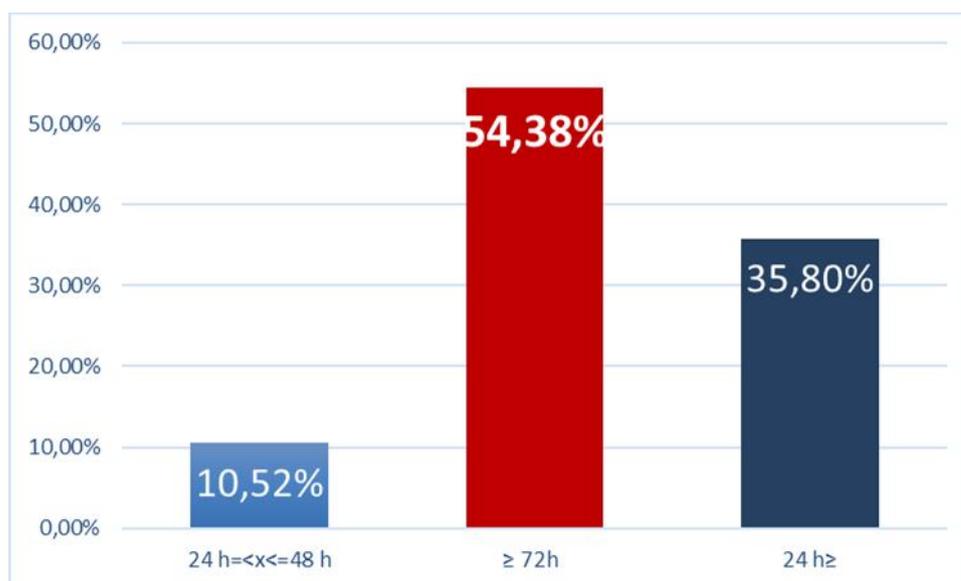


Figure 43: Age apparition de l'ictère

1.9. Répartition selon le type de photothérapie

La photothérapie intensive est réalisée chez la plupart des nouveau-nés ictériques, environ 46% des malades.

La photothérapie conventionnelle est faite chez 35% des cas 19% des malades n'ont pas bénéficié de séance de photothérapie

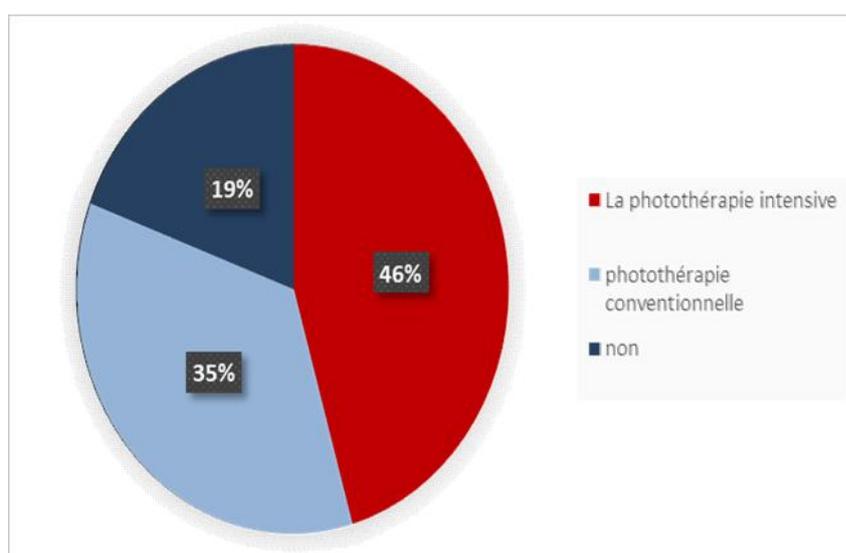


Figure 44: Répartition selon le type de photothérapie

La photothérapie intensive est indiquée en première intention en cas d'hyperbilirubinémie sévère, en cas d'ictère hémolytique et particulièrement l'IFME ou en relais d'une photothérapie conventionnelle si la diminution de la bilirubinémie s'avère trop modérée (Labrune P. ; 2000)

L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures).

Les indications thérapeutiques de l'ictère prennent en compte la vulnérabilité individuelle des nouveau-nés face à la toxicité de la bilirubine. En France, la Société française de néonatalogie (SFN) a choisi les courbes d'indications thérapeutiques de l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) publiée en 2004 pour la photothérapie et les exsanguino-transfusions (EST) (**American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.**) Maisels MJ, Newman TB. *Preven New York: McGraw-Hill; 2012.*)

L'exsanguinotransfusion n'a été réalisée que chez 1cas. Leur taux de bilirubine est 349 mg/l

2. Données biologiques

Les résultats des différents paramètres hématologiques (bilirubine indirect, hémoglobine, leucocytes) sont présentés dans les figures (44, 45, 46) respectivement.

2 .1.Taux de la bilirubine indirecte

La valeur relative au taux de la bilirubine indirect a révélé une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) chez les nouveaux nés présentant un ictère pathologique par rapport à ceux présentant un ictère physiologiques. (**Figure 44**)

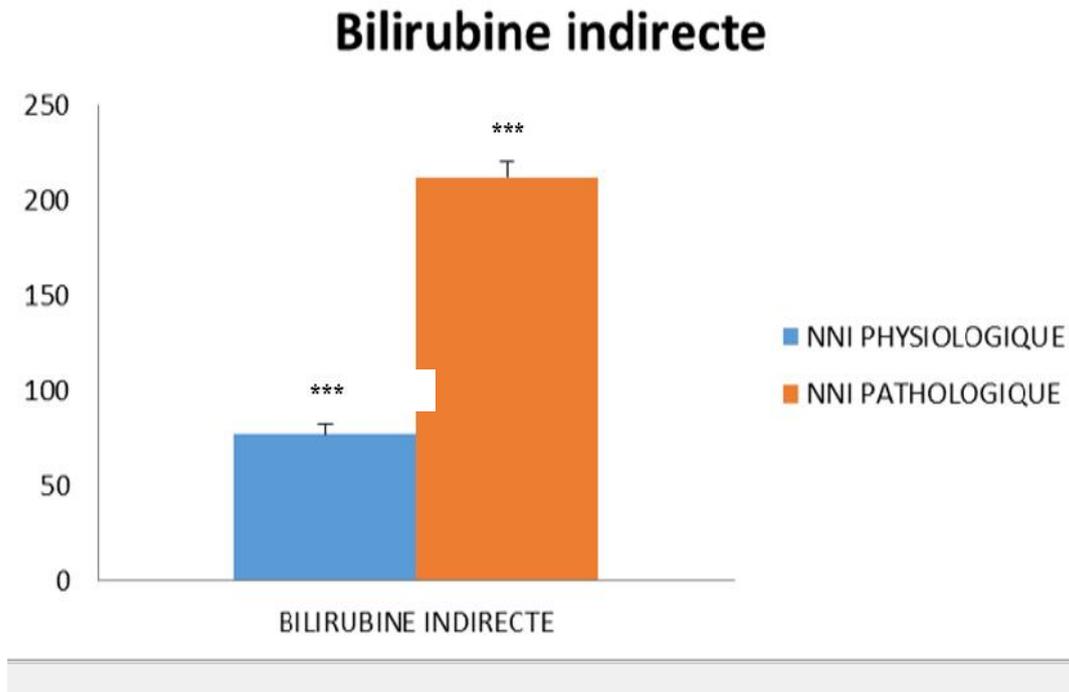


Figure 45 .taux de bilirubine indirecte,(mg /l) Les valeurs sont exprimées moyenne + SEM : * $p < 0.001$).**

-Laugier, J., Gold, F. (1991).. Qui donne des valeurs de bilirubine de l'ordre de 120 à 190 $\mu\text{mol/L}$ (70 à 110 mg/L).dans le cas d'ictère physiologique et Dans les cas très intenses les valeurs de la bilirubine peuvent aller jusqu'à 850 $\mu\text{mol/L}$ (500 mg/L) et plus. Le sérum est alors fortement colore en jaune avec des reflets verdâtres.

2.2. Taux d'hémoglobine :

Le traitement statistique de nos résultats montre une augmentation très significative ($p < 0,01$) de la teneur sérique en hémoglobine chez les nouveau nés ictériques pathologiques par rapport au 2eme groupe de nouveau nés.

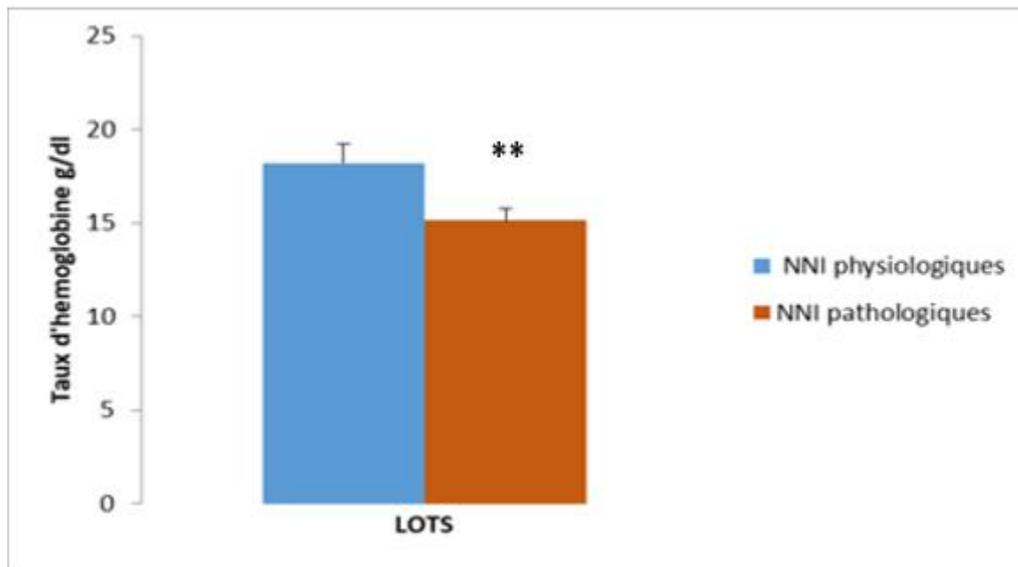


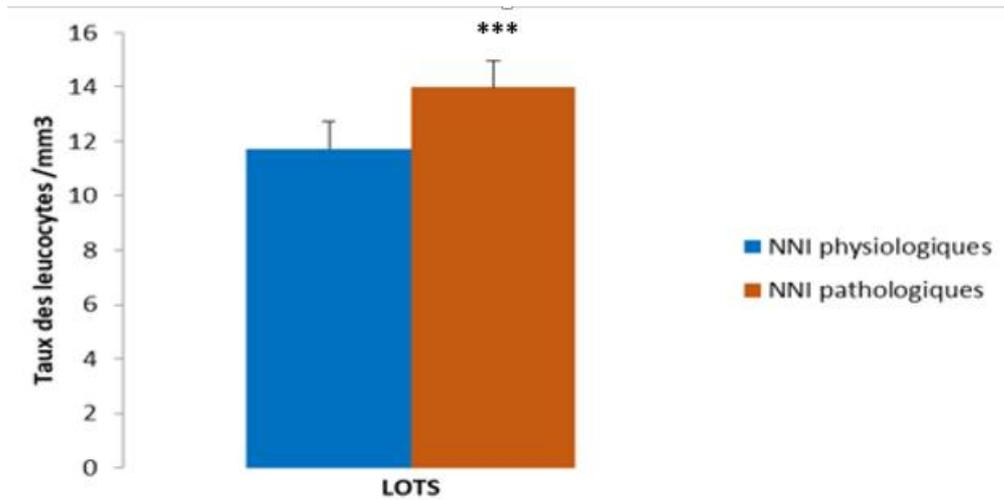
Figure 46: le taux d'hémoglobine chez les nouveau-nés ictériques (physiologiques et pathologiques). Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. ($p < 0.01$).**

Le taux d'hémoglobine d'un nouveau-né à la naissance est d'environ 165 g/l et peut atteindre une valeur moyenne de 184 g/l dans les 24 heures qui suivent. Au cours des trois premiers mois de la vie, ce taux diminue pour atteindre 115 g/l environ.

L'hémoglobine fœtale (ou HbF) est un type d'hémoglobine synthétisé chez le fœtus et le nouveau-né et disparaissant par la suite, sauf lors de certaines maladies. Il s'agit d'une hémoglobine $\alpha_2\beta_2$, contenant deux sous-unités α et deux sous-unités β . Pour mémoire, Cette hémoglobine est totalement fonctionnelle pour le transport de l'oxygène. Son affinité pour l'oxygène comparativement à l'hémoglobine adulte est supérieure. (Sankaran VG, Menne TF, et al , 2008) entre la 32e et la 36e semaine de gestation, l'HbF commence à décliner au profit de l'hémoglobine adulte est de type $\alpha_2\beta_2$ (Hb A). À la naissance, le pourcentage d'HbA est de 15 à 30 %.(Bain, B. J. (2006). ;donc Il n'y a pas d'anémie à la naissance, puisque l'HbF est le principal constituant à ce moment de la vie(Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet FX, et al. 2003)

Chez l'adulte, le profil caractéristique s'observe à partir de l'âge de 6 mois L'HbA représente plus de 95 % de la totalité des Hb (Bain, B. J. (2006).)

2.3. Taux de leucocytes



*Figures 47 : le taux de leucocytes chez les deux groupes de nouveau-née .Les valeurs sont exprimées au moyenne \pm SEM. (***) $p < 0.001$).*

Les valeurs physiologiques de l'hémogramme sont dépendantes de l'âge du sujet. Ces fluctuations sont particulièrement importantes chez le nouveau-né et l'enfant,

Dans tous les cas les résultats doivent être interprétés avec prudence et en tenant compte des variations physiologiques affectant plus particulièrement les lignées rouges et blanches. Cette dernière présente également des spécificités pédiatriques avec une leucocytose allant de 9 à 30 000 /mm³. Le retour vers les valeurs normales s'effectue progressivement([articles-parus-en-2004/209-valeurs-pediatriques-de-lhemogramme](#)).

Conclusion

Générale

L'ictère néonatal reste une situation fréquente chez le nouveau-né et nécessite une prise en charge sérieuse en maternité,

Bien qu'il soit souvent très banal, ne doit pas pour autant être négligé car il peut relever des étiologies variées et avoir des significations différentes au point de devenir pathologique.

Néanmoins pour pouvoir diagnostiquer un ictère quel que soit son type, il est impératif de connaître les valeurs usuelles des paramètres indicateurs de cette pathologie.

La bilirubine représente sans conteste le paramètre de choix dans ce cas. Il ressort de l'analyse des résultats que l'intérêt principal de la bilirubine réside dans la confirmation de l'ictère, et la précision de son origine.

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né expliquent la grande fréquence avec laquelle survient, à cet âge de la vie, un ictère.

Habituellement, l'hyperbilirubinémie non conjuguée reflète un phénomène normal de transition, sans gravité ni conséquence. Cependant elle peut être grave lorsqu'elle est à forte concentration sérique et mettre ainsi le nouveau-né en danger par le biais de la neurotoxicité, dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire.

Les principales étiologies de l'ictère néonatal retrouvées chez les nouveaux nés de notre étude sont prédominées par :

1. des sujets prématurés.
2. l'incompatibilité fœto-maternelle.
3. l'ictère physiologique .
4. et la dominance du sexe masculin.

Dans une telle situation la meilleure thérapie à entreprendre incite à insister sur une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, un dépistage précoce des nouveau-nés à risque de développer un ictère sévère, une utilisation judicieuse des moyens thérapeutiques et une éducation sanitaire des parents afin d'assurer une prise en charge optimale de ces nouveau-nés .dans ce cas-là Il est souhaitable par conséquent de :

1. renforcer les efforts en établissant des définitions communes de ces ictères et d'établir des protocoles adaptés à notre contexte en vue d'identifier les nouveau-nés à risque d'ictère grave imposant leur hospitalisation pour surveillance et traitement appropriés.
2. L'évaluation pour chaque nouveau-né du risque d'hyperbilirubinémie prenant en compte ses facteurs de risque, la cinétique de la bilirubine pendant le séjour en maternité et au moment de la sortie.
3. utilisation adéquate de la photothérapie afin d'éviter les hyperbilirubinémies sévères.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

- **Ramachandran**, « Neonatal hyperbilirubinaemia », *Paediatr. Child Health*, vol. 26, no 4, p. 162-168, avr. 2016, doi: 10.1016/j.paed.2015.12.002.
- **Ahlfors C.E.** Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr*, 2004, 144, 3: p. 386-8.
- **Akaffou, A. E., AMON-TANO, D. F., Lasme, B. E., Ehua-Amangoua, E., & Kangah, D.** (1998). Les infections bactériennes néonatales en milieu hospitalier à Abidjan. *Medecine d'Afrique Noire*, 45(6), 126-125.
- **Akgul S, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M.** Neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: does blood group matter?. *Turk J Pediatr* 2013;55(5):506-9.
- **American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. [Erratum in *Pediatrics* 2004;114:1138]. 2004.
- **American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.** Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. [Erratum in *Pediatrics* 2004;114:1138]. 2004.
- **ANAGONOUKPE, M. A. (2016).** *Corrélation entre la bilirubinémie et la CRP chez les nouveau-nés ictériques à la Polyclinique Coopérative de Santé d'Abomey-Calavi.* EPAC/UAC.
- **And correlation, Kaplan L. A, pesce A. J. (Eds) C. V. Mosby,** 1241.2: 386p. Ip, S., Chung, M., Kulig, J., O'Brien, R., Sege, R., Glicken, S., ... & Lau, J. (2004). An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 114(1), e130-e153.
- **Andrew W. Walter MS, MD, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University** Dernière révision totale oct. 2020/ Dernière modification du contenu oct. 2020
- **Arnold J. Rudolph, M.D.** Atlas of the newborn volume 5 1997
- **Arnold J. Rudolph, M.D.** Atlas of the newborn volume 5 1997
- **Bain, B.j. (2006),** Sickle cell hemoglobin and its interactions with other variant hemoglobins and with thalassaemias haemoglobinopathy diagnosis, 2, 139-89.
- **Balcou-Debussche, M. (2009).** Un « passeport-santé » pour le premier degré. *Expressions*, (32), 33-48.
- **Balcou-Debussche, M. (2009).** Un « passeport-santé » pour le premier degré. *Expressions*, (32), 33-48.

Références bibliographiques

- **BANDORA, P., TADY, M., LUSUKA, T., & DAVACHI, F. (1986).** Hypoglycémie chez le nouveau-né à risque aux Cliniques universitaires de Kinshasa (Zaïre). *Médecine d'Afrique Noire*, 33(5), 471-479.
- **Barkat A, Mdaghri Alaoui A, Belahssen A, Bassri B, Hamdani S, Lamdouar Bouazzaoui N.** L'ictère néonatal à bilirubine indirecte (Centre National de Référence en Néonatalogie CHU de Rabat?Salé). *Médecine du Maghreb*. <http://www.santemaghreb.com/maroc/mop8.htm> (consulté le 10 septembre 2014).
Google Scholar
- **Barkat A, Mdaghri Alaoui A, Belahssen A, Bassri B, Hamdani S, Lamdouar Bouazzaoui N.** Ictère néonatal à bilirubine indirecte 2003. Disponible sur: <file://localhost/F:/L'ictère%20néonatal%20à%20bilirubine%20indirecte.htm>
- **Bain BJ.** Haemoglobinopathy diagnosis. – 2nd edition. Oxford : Blackwell Publishing, 2006 ; 313 p.
- **Bardakdjian-Michau J, Dhondt JL, Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet FX, et al.** Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine. *Ann Biol Clin* 2003 ; 61:401-409.
- **Bellavary M.** Ictère du nouveau-né et sortie de maternité: Un bilan en Ile-de-France 2012. Mémoire de Diplôme d'Etat de Sage-Femme Université Paris Descartes, Ecole de SagesFemmes Baudelocque, 201 N° du mémoire 2013PA05MA04. PubMed | Google Scholar
- **Berk, P.D., and Javitt, N.B., 1978.-** Hyperbilirubinemia and Cholestasis. *Am. J. Med* ; 64,311-324.
- **Bernard O.** Diagnostic des choléstases du nouveau-né et du grand enfant. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1998 : 119-124
- **Berthélémy, S. (2015).** Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(544), 59-61.
- **Binsse S, Charon S.** Radioanatomie normale du foie et variantes anatomiques. *EMC Radiodiagnostic-Appareil digestif* 2008 ; 33-503-A-10.
- **Bjerre, J. V., Petersen, J. R., & Ebbesen, F. (2008).** Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Paediatrica*, 97(8), 1030-1034.mm
- **Bouabdellah, M., Benchekroun, L., Aghrouch, M., & Chabraoui, L. (2010).** HYPERBILIRUBINÉMIE NÉONATALE. *Maroc Médical*, 32(1).

Références bibliographiques

- **Bourel, M., & Ardaillou, R. (2003).** Académie nationale de médecine. *Rapport au nom de la Commission I (Biologie–Immunologie–Génétique) sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma.*
- **Bourel, M., & Ardaillou, R. (2003).** Sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 187(5), 985-995.
- **Bourillon A .** Pédiatrie pour le praticien. Masson 2003;4 ed:681p.
- **BRANGER, B. 2006.** Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35 SA ;.Reseausécurité naissance-pays de Loire
- **BrownLP, Arnold L, AllisonDet al.** Incidenceandpattern of jaundice in healthy breast-fed infants during the first month of life. *Nurs Res* 1993 ; 42 : 106-110
- **BURALEÉ SHERWOOD;** 2000.Physiologie humaine 2 éme edition. Americaine. P: 478 – 479
- **Caldera R, Maynier M, Sender A, Brossard Y, Tortrat D, Galiay JC, Badoual J.** [The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in themanagement of neonatal jaundice] . *Arch Fr Pediatr* 1993, 50(5):399-402.
- **Cardenas, D. J. (2015).** Directeur médical de Doctissimo. *Les différents types de dépendance au tabac. Doctissimo Forums, 11* www.doctissimo.fr/html/sante/bebe/jaunisse_nouv_ne.htm.
- **Castaing, D., & Veilhan, L. A. (2006).** Anatomía del hígado y de las vías biliaires. *EMC-Técnicas Quirúrgicas-Aparato Digestivo*, 22(4), 1-12.
- **Castaing, D., & Veilhan, L. A. (2006).** Anatomie du foie et des voies biliaires. EMC.
- **Charline D (2020)** *Cholestase*. Le manuel MSD
- **Clark, M; Mitchell, A et Walker, R. 2002.** L'ictère nucléaire et le nouveau-né en santé
- **Coovadia HM, Wittenberg.** Paediatrics and child health. 5th edition Cape Town, South Africa Oxford University Press. 2004. PubMed | Google Scholar
- **Corongiu, B., and Roth, M.1990.** Le devenir des pigments biliaires dans l'intestin. 48:p. 9- 15
- **Corongiu, B., and Roth, M.1990.** Le devenir des pigments biliaires dans l'intestin. 48:p. 9- 15.

Références bibliographiques

- **CORTEY A.** Ictères et hyperbilirubinémies du nouveau-né.[En ligne] CNRHP. Mars 2011. [Référence du 15 janvier 2013] 213.218.138.82/www.3cfr.fhpmco.fr/dragon-media/8mars 2011Icteresethyperbilirubinémiesdunouveaune.pdf
- **Cortey, A. 2011.** Ictères et hyper bilirubinémies du nouveau-né. [En ligne] CNRHP. 2: 50 p.
- **Cortey, A., Renesme, L., Raignoux, J., Bedu, A., Casper, C., Tourneux, P., & Truffert, P. (2017).** Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus: du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. *Archives de Pédiatrie*, 24(2), 192-203.
- **Couinaud, C. (1981).** Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. *Anatomical and technical study.*, 73-82.
- **Couinaud, C. (2002, June).** Erreur dans le diagnostic topographique des lésions hépatiques. In *Annales de chirurgie* (Vol. 127, No. 6, pp. 418-430). Elsevier Masson.
- **D'HEPATO-GASTRO-ETROLOGIE, A. B. R. E. G. E.** 2ème édition-Partie «Connaissances»-Octobre 2012© par la CDU-HGE-Editions Elsevier.
- **David, G., Blanc, M. M. B., Brossard, Y., David, G., Salle, B., Vert, P., & Blatrix, C. (2003).** Prise en charge de l'ictère du nouveau-né. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 187(6), 1195-1198.
- **De la Farge, France., et Valdiguié, P., 2000.**Biochimie clinique.11 : constituants azotés non protéiques. 2ème édition, Edition EM INTER. 283 p.
- **De Sage-Femme, D. D. E., & BELLAVARY, M. (2013).** Ictère du nouveau-né et sortie de maternité.
- **DE, P. L. D. D. E. (1980).** INTERET DES IMMUNOGLOBULINES DANS L'ICTERE NEONATAL.
- **Defawe, G ., 1999.** Annexe pédiatrique. Bilirubine. Institut Mère Enfant, Hôpital sud, BP 56129, 35056. www.med.univ-rennes1.fr
- **Diot C., Kibleur Y., and Desfrere L.** Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. *Early Hum Dev*, 86, 5: p. 315-
- **Djehali, F.** ICTÈRE NEONATAL: physiopathologie-diagnostic étiologique-traitement.
- **Dodd KI** - Neonatal Jaundice, a lighter touch. *Arch Dis Child*; 2007; 68: 529 – 33

Références bibliographiques

- **E. Gonzales et E. Jacquemin**, « Cholestases néonatales », EMC - Pédiatrie - Mal. Infect., vol. 1, no 4, p. 1-8, janv. 2006, doi: 10.1016/S1637-5017(06)72358-4
- **E. M.** Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutané. Archives de Pédiatrie 2011; Vol 18(5S1):15-6.
- **E. Masson**, « Anémies hémolytiques du nouveau-né », EM-Consulte. <https://www.emconsulte.com/article/282639/anemies-hemolytiques-du-nouveau-ne> (consulté le févr. 28, 2021).
- **Edris AA, Ghany EA, Razek AR, Zahran AM.** The role of intensive phototherapy in decreasing the need for exchange transfusion in neonatal jaundice. J Pak Med Assoc 2014;64(1):5-8.
- **Effiong CE, Aimaku VE, Bienzle U, Oyedeji GA, Ikpe DE.** Neonatal jaundice in Ibadan Incidence and etiologic factors in babies born in hospital. J Natl Med Assoc. 1975 May; 67(3): 208-213. PubMed | Google Scholar
- **Effiong CE, Aimaku VE, Bienzle U, Oyedeji GA, Ikpe DE.** Neonatal jaundice in Ibadan Incidence and etiologic factors in babies born in hospital. J Natl Med Assoc. 1975 May; 67(3): 208-213. PubMed | Google Scholar
- **Erlinger, S. (2012).** Physiopathologie de la cholestase. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, 19(1), 14-20.
- **Feverly, J., Van De Vijver, M., Michiels, R., and Heir Wegh, K.P.M., 1977.-** Comparison in different species of biliary bilirubin-IX alpha uridine diphosphate glycosyltransferases. *Biochem. J*; 164, 737-746.
- **Flament, JB., Delattre, JF., & Hidden, G. (1982).** The Mechanisms Responsible for Stabilising the Liver. *Anatomia Clinica*, 4 (2), 125-135. Doi : 10.1007/BF01800622
- **Forker, E. L., 1977.** Mechanisms of hepatic bile formation. *Ann. Rev. Physiol*; 39, 323-347.
- **Galtier-Boissière, E. (2009).** *Larousse médical illustré*. Editions Larousse (FR).
- **Gartner L.M.** Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994, 15: 422-432..
- **GERARD J ; TORTORA ; 1998.** Principe d'anatomie et de physiologie. Paris.
- **Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I. & Willan, P.L.T. (2003).** Anatomie humaine: atlas en couleurs (2eme ed). française : de boeck.P. 377 p : 597-598
- **Grosse, C., & Simeoni, U. (2012).** Hyperbilirubinémie chez le nouveau-né prématuré. *EMC-Pédiatrie-Mal Infect*, 7(3), 1-3.

Références bibliographiques

- **Hannam, M.M and Rennie, J.M.2000.**Investigation of neonatal jaundice,Actapaediatr.694: p.8-97.
- **Hématologie pédiatrique** [Texte imprimé] / André Orsini, Henri Perrimond, Luu Vovan... [et al.]. Paris: Flammarion, 1982.
- **Henri, R., & André, D. (2002).** Anatomie humaine; descriptive topographique et fonctionnelle. *Tome, 3*, 721-431.
- **Hillaire, S. (2011).** Cholestase gravidique: le point en 2011. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive, 18(3)*, 277-282.
- **Hoet, J. P., Schockaert, J. A., Renaer, M., & Vandenbroucke, J. (1945).** Le volume sanguin et l'ictère physiologique du nouveau-né. *Gynecologic and Obstetric Investigation, 120(3)*, 141-146.
- **HOET, J. P., SCHOCKAERT, J. A., RENAER, M., et al.** Le volume sanguin et l'ictère physiologique du nouveau-né. *Gynecologic and Obstetric Investigation, 1945*, vol. 120, no 3, p. 141-146
- **IMESSAOUDENE Z ; 2004.** Lithiase biliaire et complication. Alger. P : 2-3.
- **Ip, S., Chung, M., Kulig, J., O'Brien, R., Sege, R., Glicker, S., ... & Lau, J. (2004).** An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics, 114(1)*, e130-e153
- **j.F.DIVERNOIS.2011** .Anatomie Physiologie Biologie .Maloine
- **Kemeze S, Moudze B, Chiabi A, Eposse C, Kaya A, Mbangue M, et al.** Clinical and bacteriological profile of neonatal bacterial infection at Laquintinie Hospital, Douala (Cameroon). *Pan Afr Med J 2016;23:97*
- **Kramer LI.** Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child 1969;118:454-8.*
- **Kreo, Z. (2021).** Etude De La Prise En Charge De L'ictère Neonatal: Recommandations Et Illustrations Pratiques.
- **L'Italien, R., & Leblanc, B. (2008).** Caractéristiques des anticorps du système Kell.
- **Labrune P, Gajdos V.** diagnostic de l'ictère du nouveau né. Elsevier Masson 2010
- **Labrune P.** Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Archives de Pédiatrie, 1998, 5, 10: p. 1162-1167.*
- **Labrune, P., Trioche-Eberschweiler, P., & Gajdos, V. (2010).** Diagnóstico de la ictericia neonatal. *EMC-Pediatría, 45(2)*, 1-6.

Références bibliographiques

- **Labrune, P., Trioche-Eberschweiler, P., & Gajdos, V. (2010).** Diagnóstico de la ictericia neonatal. *EMC-Pediatría*, 45(2), 1-6.
- **LAPLANE (R.)** Ictères. In :Abrégés de Pédiatrie Paris, Masson ed
- **Laugier, J., Gold, F. 1991.**Abrégé de Néonatalogie. 3ème édition Paris Masson.58:19p.
- **Leblanc, B. 1979.** Physio pathogénie des ictères. Le point vétérinaire. 9: 45 p.
- **LINN (S.) et al.** Epidemiology of neo natal hyperbilirubinemia *Pediatrics*, 1985 Apr , 75 (4) : 770-4.
- **M. Andre et A. S. Day,** « Causes of prolonged jaundice in infancy: 3-year experience in a tertiary paediatric centre », *N. Z. Med. J.*, vol. 129, no 1429, p. 14-21, janv. 2016.
- **M. Wang, T. Hays, D. R. Ambruso, C. C. Silliman, et W. C. Dickey,** « Hemolytic disease of the newborn caused by a high titer anti-group B IgG from a group A mother », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 45, no 6, p. 861-862, nov. 2005, doi: 10.1002/pbc.20503.
- **M.-H. POISSONNIER, Y. BROSSARD, et J.-C. SOULIÉ,** « Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 34, no 5, p. 513, 2021, doi: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4.
- **Maisels M.J.** Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev*, 2009, 85, 11: p. 727-32
- **Maisels MJ, Newman TB.** *Prevention, screening and postnatalmanagement of neonatal hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK,Maisels MJ, Watchko JF, editors. Care of the jaundiced neonate. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 175–94.*
- **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, 5: p. F342-6.
- **Manning, D., Todd, P., Maxwell, M., & Platt, M. J. (2007).** Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 92(5), F342-F346.
- **Marc, D. (2012).** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. Thèse de Doctorat en médecine. Université de Lorraine
- **Megarbane, B. 2008.** Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et Quelles précautions prendre ? *Réanimation*. 8: p. 0693-1624

Références bibliographiques

- **Mellal, A. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine. Publibook. P: 174-181.
- **Mennecier, Didier., 2006.-** Hépatobase. Métabolisme et excrétion de la bilirubine. 12000-2006 Hepatoweb.com.2007.
- Metabolism. Hepatology. 2:p. 303-313.
- **MÉTHODOLOGIE, C. M. E. (1996).** Mortalité néonatale précoce à la maternité du CHU de Dakar: situation actuelle et tendances évolutives entre 1987 et 1994. *Médecine d'Afrique Noire*, 43(5).
- **Mouriquand, CL., 1974.-** La cellule en interface et la cellule en division. Premier Cycle Des études médicales 81 : Histologie, Armand Colin, Paris.
- **Mutombo, A. K., Mukuku, O., Kabulo, B. K., Mutombo, A. M., Ngeleka, A. M., Mutombo, J. D., ... & Luboya, O. N. (2014).** Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuj-Mayi, République Démocratique du Congo. *The Pan African medical journal*, 19.
- **NARANG A, GATHWALA G, KUMAR P.** Neonatal jaundice: An analysis of 551 cases. *Indian pediatrics* 1997;34(5): 429-432
- **Newman J.** Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). - Summary. *Paediatr Child Health* 2007;12(5):401-8.
- **Ng, S. H., & Rawstron, J. R. (1971).** Urinary tract infections presenting with jaundice. *Archives of disease in childhood*, 46(246), 173-176.
- **Odievre, M.1986.** Physiologie de la bilirubine. Enc. Med. Chir. (Paris France). FoiePancreas,7014 A10.9:p. 4-5
- **Oriana, C. & Denis, C. (2015).** Le Foie et les Voies Biliaires: Anatomie. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. [En ligne]. [Citation : 1 Septembre -2015.] <http://www.centrehepatobiliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.
- **Ozier Y.** Place du traitement substitutif en albumine dans le transport des médicaments, des hormones, des électrolytes et d'autres substances. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 1996, 15, 4: p. 532-542.
- **P. Labrune, P. Trioche-Eberschweiler, V. Gajdos** Diagnostic de l'ictère du nouveau-né, 2010, 4-002-R-30

Références bibliographiques

- **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-phototherapie-uv-endermatologie/
- **Principe, A., Melgar-Lesmes, P., Fernández-Varo, G., del Arbol, L. R., Ros, J., Morales-Ruiz, M., ... & Jiménez, W. (2008).** The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology*, 48(4), 1193-120
- **Programme canadien de surveillance pédiatrique. 19: p. 200-250**
- **Rabesandratana N, Rasamimanana NG, Tetto Tatnke H, Randaoharison P, Andrianarimanana D.** Aspect épidémio-clinique des urgences médicales en néonatalogie à Mahajanga Madagascar. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*. 2011; 3(1): 27-31.
- **Rabesandratana N, Rasamimanana NG, Tetto Tatnke H, Randaoharison P, Andrianarimanana D. 2011 ET Et Stanley Ip, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, Maisels J, Lau J 2004;114(1):130-53**
- **Resselier, J.C. 1962.** Considération sur les groupes sanguins et immunisation groupale au Congo. Thèse de Médecine Bruxelles Arscia SA. p 25-60.
- **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(6):782-7, 7 e1-2.
- **ROSSANT-LUMBROSO, Jacqueline et ROSSANT, Lyonel.** *Bien nourrir son bébé: de 0 à 3 ans*. Odile Jacob, 2007.
- **Sahai, A. V., Mauldin, P. D., Marsi, V., Hawes, R. H., & Hoffman, B. J. (1999).** Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*, 49(3), 334-343.
- **Sankaran VG, Menne TF, Xu J et al.** *Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A* [archive], *Science*, 2008;322:1839–1842
- **Sarici, S. Ü., Serdar, M. A., Korkmaz, A., Erdem, G., Oran, O., Tekinalp, G., ... & Yigit, S. (2004).** Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*, 113(4), 775-780
- Sawyer T. Phototherapy for Jaundice. *Medscape* 2015.

Références bibliographiques

- **SBAI, A. (2019).** *Ictère néonatal* (Doctoral dissertation).
- **Schlumpf and maris. 2007.** Clinical Implications of Perinatal Depression. *ObstetGynecolClin North Am.*711: 23p
- **Schlumpf, A., et Maris, E., 2007.-** MB1: Sémiologie biologique. Piva group 22. *Acmcorpo.fr.*2007.
- **Shapiro, S. M. (2003).** Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric neurology*, 29(5), 410-421.
- **Shefali O JE, Daniel R, Colin M, Simon N.** Neonatal causes of death estimates for the early an late neonatale periods for 194 contries. *Bull World Health Organ* 2015; Jan 1;93(1):19-28
- **Sherwin, J.E., andOvernolte, R. 1984.** Bilirubine Clinical Chemistry. Theory, analysis andcorrelation, Kaplan L. A,pesceA.J.(Eds)C. V.Mosby, 1241.2: 386p.
- **Sherwin, J.E., andOvernolte, R. 1984.** Bilirubine Clinical Chemistry. Theory, analysis andcorrelation, Kaplan L. A,pesceA.J.(Eds)C. V.Mosby, 1241.2: 386p.
- **Simeoni U-** Hyper bilirubinémie libre du nouveau-nés: mythes et réalités.*ArchPédiatr* ; 2008 ;9 :1072-1073.
- **Sogni, Philippe., 2007.-** Ictère. Acte sanitaire n°320.p 2. www.educ.necker.fr.2007.
- **Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.** Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108(1):31-39.
- **Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll.** Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108(1):31-39.
- **STRACZEK H., VIEUX R.** Sorties précoces de maternité : quels problèmes anticiper ?*Archives de Pédiatrie*, 2008, Vol 15, 1076-1082
- **Tiribelli, C., and Ostrow, D. 1989.** New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. *Hepatology*. 2:p. 303-313.
- **Toutain, Pierre-Louis., 2007.-** Le foie & le système biliaire. École nationale vétérinaire Toulouse. *Toulouse physiologie.envt.fr.*2007.
- **U. F. O. Themes,** « 12. Neurosurgery », *Basicmedical Key*, déc. 09, 2016. <https://basicmedicalkey.com/12-neurosurgery/> (consulté le mars 04, 2021).
- **V. Turnbull et J. Petty,** « Early onset jaundice in the newborn: understanding the ongoing care of mother and baby », *Br. J. Midwifery*, vol. 20, no 9, p. 615-622, sept. 2012, doi: 10.12968/bjom.2012.20.9.615. b

Références bibliographiques

- **Vert, P et Arthuis, M. 2005.** Rapport de l'Académie Nationale de médecine. La première semaine de vie. 6: p. 2-13.
- **Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK.** Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004;28(5):326-33.
- **W. Asl,** « Management of neonatal jaundice in primary care », p. 4.
- **YVES MORIN ;** 2002. Petite Larousse de la médecine. Paris. P : 881.
- «jaundice-in-newborn-babies-under-28-days-pdf-975756073669.pdf ». NICE guideline, mai 19, 2010, [En ligne]. Disponible sur: www.nice.org.uk/guidance/cg98.
- «Neonatal Nursing Care Handbook ». <https://www.springerpub.com/neonatal-nursingcare-handbook-9780826171641.html> (consulté le mars 04, 2021).
- **Wajcman H.** Hémoglobines et hémoglobinopathies. Disponible sur:http://rbc.gs-im3.fr/DATA/VFHW_CD/VFMenu1.html

Annexes

BILIRUBINE TOTALE ET DIRECTE

PRESENTATION

Réf. 20101, (160 Tests)	Réf. 20105, (250 Tests)
R1 : 2x 80 ml R2 : 2 x 80 ml	R1 : 2 x 125 ml

PRINCIPE

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyl sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. Le dosage de la bilirubine directe se fait en l'absence de DMSO.

REACTIFS

Réactif 1	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide Chlorhydrique	150 mmol/l
	Diméthylsulfoxyde	7 mmol/l
Réactif 2	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide chlorhydrique	150 mmol/l
Réactif 3	Nitrite de sodium	20 mmol/l
Réactif 4	Etalon Voir préparation de l'étalon	

ECHANTILLON

Sérum ou plasma recueilli sur EDTA héparine, citrate ou fluorure et conservé à l'abri de la lumière. Hémolyse gênante pour la Bilirubine.

MODE OPERATOIRE

Préparation de l'étalon (R4)

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3 ml d'eau distillée. Attendre 15 minutes. Compléter la dissolution du lyophilisat par retournement successifs du flacon. Les concentrations exacts sont indiqués sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est de:

- 2 jours à 20° - 25°C
- 4 jours à 2 - 8°C
- 6 semaines à - 20°C

Il est indispensable d'établir un facteur de calibration dans les conditions du laboratoire dès la reconstitution de l'étalon R4.

$$F = \frac{\text{Conc. Bilirubine Totale ou Directe) étalon}}{\text{Abs (étalon) - Abs (Blanc étalon)}}$$

LECTURE

Longueur d'onde : 555 nm (546 Hg)
Température: 37°C
Cuve: 1 cm d'épaisseur
Zéro de l'appareil: Blanc étalon ou blanc échantillon

BILIRUBINE TOTALE

Solution de travail (BT)

(Mélanger 20 Vol R1 avec 1 vol R3)

Stabilité à l'obscurité

6H à 20 -25°C /2 Jours à 2-8°C

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 ∞l	50 ∞l		
Echantillon			50 ∞l	50 ∞l
Réactif R1	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.T)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

N.B : Diluer les échantillons de nouveau-nés ou très icteriques au 1/5 dans une solution de NaCl à 9g/l

BILIRUBINE DIRECTE

Solution de travail (B.D)

Mélanger 20 vol R2 avec 1 vol R3,

Stabilité à l'obscurité

6 H à 20 - 25° / 2 Jours à 2 - 8°C

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 ∞l	50 ∞l		
Echantillon			50 ∞l	50 ∞l
Réactif R2	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.D)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber **exactement** 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

CALCUL (B.T et B.D.)

$$[\text{Bil. Tot. ou Dir.}] = \frac{\text{Abs (A) échantillon} \times [\text{Conc. étalon}]}{\text{Abs (A) étalon}}$$

$$[\text{Bil. Tot. ou Dir.}] = \text{Abs (A) échantillon} \times F$$

NOTE

$$\infty \text{ mol / l} \quad 0.585 \text{ mg/l}$$

$$\xrightarrow{1.710}$$

LINEARITE

BT : 20 mg/dl-200 mg/l (340 ∞mol/l)

BD: 10 mg/dl-100 mg/l (170 ∞mol/l)

VALEURS USUELLES

Bilirubine totale

0.2-1.0 mg/dl; 2-10 mg/l (3.4 - 17∞mol/l)

Bilirubine Directe

BIBLIOGRAPHIE

Hijmans Van den Bergh A.A., Muller P., Biochem, 77, 90 (1916). Walters M.I., Gerarde R.W., Microchem 15, 231 (1970).

République Algérienne Démocratique Et
Populaire Ministère De
L'enseignement Supérieure Et De La
Recherche Scientifique
Université Dr. Tahar Moulay - Saïda –
Département De Biologie
Questionnaire destiné au patient dès les
nouveau-nés ictériques de maternité
HAMDAN BAKHTA

Numéro de Dossier :.....

Sexe :

masculin féminin

Né le :..... A.....

• Age :

Etat de nouveau-né :

Groupage :.....

Rh :.....

Type d'ictère :.....

Mère :

Groupage :

Rh :.....

B/ Les paramètres hématologiques et
biochimiques (bilan) :

FNS (formule numération sanguine)

GB GR

Hémoglobine (Hb)

TAUX DE BILIRUBINE :

BL :.....

BC :.....

GROUPE :

Groupage de Nouv née

:..... **RH** :

Groupage de la mère

:.....

RH :.....

PRESENTATION

Réf. 20101, (160 Test)	Réf 20105, (250 Tests)
R1 : 2x 80 ml R2 : 2 x 80 ml	R1 : 2 x 125 ml

PRINCIPE

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En présence de diméthyl sulfoxyde (DMSO), la bilirubine totale se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine. Le dosage de la bilirubine directe se fait en l'absence de DMSO.

REACTIFS

Réactif 1	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide Chlorhydrique	150 mmol/l
	Diméthylsulfoxyde	7 mmol/l
Réactif 2	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide chlorhydrique	150 mmol/l
Réactif 3	Nitrite de sodium	20 mmol/l
Réactif 4	Etalon Voir préparation de l'étalon	

ECHANTILLON

Sérum ou plasma recueilli sur EDTA héparine, citrate ou fluorure et conservé à l'abri de la lumière. Hémolyse gênante pour la Bilirubine.

MODE OPERATOIRE

Préparation de l'étalon (R4)

Reconstituer le lyophilisat R4 avec exactement 3 ml d'eau distillée. Attendre 15 minutes. Compléter la dissolution du lyophilisat par retournement successifs du flacon. Les concentrations exacts sont indiqués sur chaque flacon. La stabilité à l'obscurité après reconstitution est de:

- 2 jours à 20° - 25°C
- 4 jours à 2 - 8°C
- 6 semaines à - 20°C

Il est indispensable d'établir un facteur de calibration dans les conditions du laboratoire dès la reconstitution de l'étalon R4.

$$F = (\text{Conc. Bilirubine Totale ou Directe}) \text{ étalon}$$

$$\text{Abs (étalon) - Abs (Blanc étalon)}$$

LECTURE

Longueur d'onde : 555 nm (546 Hg)
Température: 37°C

Cuve: 1 cm d'épaisseur

Zéro de l'appareil: Blanc étalon ou blanc échantillon

BILIRUBINE TOTALE

Solution de travail (BT)

(Mélanger 20 Vol R1 avec 1 vol R3)

Stabilité à l'obscurité

6H à 20 -25°C /2 Jours à 2-8°C

Annexe. 1 : Dosage de la (BT) et (BD).

BILIRUBINE TOTALE ET DIRECTE

1.710

LINEARITE

BT : 20 mg/dl-200 mg/l (340 μ mol/l)

BD: 10 mg/dl-100 mg/l (170 μ mol/l)

VALEURS USUELLES

Bilirubine totale

0.2-1.0 mg/dl; 2-10 mg/l (3.4 - 17 μ mol/l)

Bilirubine Directe

BIBLIOGRAPHIE

Hijmans Van den Bergh A.A., Muller P., Biochem, 77, 90 (1916). Walters M.I., Gerarde R.W., Microchem 15, 231 (1970).

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 μ l	50 μ l		
Echantillon			50 μ l	50 μ l
Réactif R1	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.T)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber exactement 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

N.B : Diluer les échantillons de nouveau-nés ou très ictériques au 1/5 dans une solution de NaCl à 9g/l

BILIRUBINE DIRECTE

Solution de travail (B.D)

Mélanger 20 vol R2 avec 1 vol R3,

Stabilité à l'obscurité

6 H à 20 - 25° / 2 Jours à 2 - 8°C

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	Blanc	Dosage
Etalon R4	50 μ l	50 μ l		
Echantillon			50 μ l	50 μ l
Réactif R2	1 ml		1 ml	
Solution de travail (B.D)		1 ml		1 ml

Mélanger et incuber **exactement** 5 minutes à 37°C lire l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs.

CALCUL (B.T et B.D.)

[Bil. Tot. ou Dir.] = Abs (A) échantillon x [Conc. étalon]

Abs (A) étalon

[Bil.Tot. ou Dir.] = Abs (A) échantillon x F

NOTE

μ mol / l 0.585 mg/l

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Blood collected with or without anticoagulant can be used for antigen typing.
- The specimens should be tested as soon as possible after collection. If testing is delayed, the specimens should be stored at 2- 8 °C. Sample must be retained to room temperature prior to analysis. (Testing should be carried out within five days of collections).
- Insure that there is no sign of hemolysis.
- At the time of the test, centrifuge the blood sample at 1200 RCF for 3 minutes.
- Blood collection is to be done with great care.

PROCEDURE

A. DIRECT METHOD IN A TUBE AT ROOM TEMPERATURE

1. Bring reagents and samples to room temperature (18-25°C).
2. Prepare a 5% suspension of red blood cells in isotonic solution.
3. Using the vial dropper, transfer a drop (40 µl ± 10 µl) of each reagent into a separate and appropriately marked tube.
4. Add 50 µl of red blood cells suspension.
5. Shake to homogenize the mixture, then centrifuge at 500 RCF for 1 minute.
6. Read macroscopically while gently shaking the tubes so as to detach the red blood cell pellet.
7. Note the appearance of any agglutination.

B. ANTIGLOBULIN INDIRECT METHOD for ANTI-D

1. After immediately centrifuging and reading as above, if the reaction is weak or negative, shake the tubes and incubate at 37°C for 15 minutes.
2. Wash the red blood cells twice with isotonic saline solution and discard the last washing liquid.
3. Add 50 µl of ANTI-HUMAN GLOBULIN to the tube. Mix and centrifuge at 120 RCF for 1 minute.
4. Gently shake the tube in such a way to detach the cell pellet and macroscopically observe for any possible agglutination.
5. Read the reaction immediately.

C. SLIDE PROCEDURE

1. Bring reagents and samples to room temperature (18-25°C).
2. Using the wax pen divide the slide into appropriate numbers of divisions.
3. Using the provided dropper, place one drop (40 µl ± 10 µl) of each reagent onto its correspondent division on the slide.
4. Add 25 µl of the precipitated cells next to each drop of reagents.
5. Mix the reagent and the cells using a clean stirring stick over an area with a diameter of approximately 20-40 mm.
6. Incubate the slide at room temperature (18-25°C) without stirring for 30 seconds.
7. Hold the slide and gently rock the slide for 3 minutes and observe macroscopically for any agglutination.
8. Read the reaction immediately.

READING THE RESULT

POSITIVE: If Agglutination appears.

NEGATIVE: If no agglutination is observed.

Use the below table to determine the blood group:

Result of each reaction				ABO Group
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Anti-D	
+	-	+	+	A+
+	-	+	-	A-
-	+	+	+	B+
-	+	+	-	B-
+	+	+	+	AB+
+	+	+	-	AB-
-	-	-	+	O+
-	-	-	-	O-

Stability of the reactions

- ABO Blood Grouping Tube tests should be read immediately following centrifugation. Slide tests should be interpreted within three minutes to avoid the possibility that a negative result may be incorrectly interpreted as positive due to drying of reagents.
- Delay in reading and interpreting results may result in weakly positive or falsely negative reactions. Slide tests should be interpreted at the end of the three minutes.

PROCEDURE LIMITATION

1. False positive/ negative results may occur due to:
 - Contamination from test materials.
 - Improper storage, cells concentration, incubation time or temperature.
 - Improper or excessive centrifugation.
 - Deviation from the recommended technique.
 - Blood samples of weak A or B subgroups may give rise to false negative results or weak reactions.
2. Weaker reactions may be observed with stored blood than with fresh blood.
3. ABO antigens are not fully developed at birth, weaker reactions may therefore occur with cord or neonatal red cells.
4. ABO blood grouping interpretation on individuals greater than 6 months old should be confirmed by testing serum or plasma of the individual against group A and group B red cells (reverse grouping). If the results obtained with the serum do not correlate with the red cell test, further investigation is required.
5. Return the kit to the agent if it does not function properly.

QUALITY CONTROL

The reactivity of all blood grouping reagents should be confirmed by testing known positive and negative red blood cells on each day of use.

To confirm the specificity and sensitivity, blood grouping reagents and Anti-D should be tested with antigen-positive and antigen-negative red blood cells.



MonoScan Anti-A, Anti-B, Anti-AB, Anti-D IgG IgM

INTRODUCTION

Anti-A, Anti-B and Anti-AB reagents (here under referred to as ABO reagents) are used for qualitative in-vitro determination of human blood groups of the ABO system to determine the blood type. Anti-D reagent is used for the qualitative determination of Rhesus factor on human blood groups.

These reagents are intended to be used in slide and tube methods.

INTRODUCTION & PRINCIPLES

ABO reagents are prepared from In-Vitro culture supernatants of hybridized immunoglobulin-secreting mouse cell lines. The reagents are diluted with phosphate buffer containing sodium chloride, EDTA and bovine albumin to give reagents that are optimized for use in tube and slide procedures. Anti-A is colored with acid blue (patent blue) dye, Anti-B is colored with acid yellow dye and Anti-AB is Pink colored. The test procedure is based on agglutination principle, where red cells possessing the antigen agglutinate in the presence of the corresponding antibody indicating that the result is positive. The test is considered negative when no agglutination appears. Anti-D reagent is prepared from carefully blended human monoclonal IgM and IgG. Anti-D is suitable for slide and tube test procedures. The reagent will directly agglutinate Rh D positive cells, including majority of variants (but not DVI) and a high proportion of weak D (Du) phenotypes. The reagent will agglutinate category DVI and low grade weak D (Du) phenotypes by the indirect anti-globulin techniques. Anti-D reagent is diluted with a sodium chloride solution, sodium phosphate solution and bovine albumin (sodium caprylate free). Anti-D is not colored. The procedure is based on agglutination principle, where red cells' possessing the antigen agglutinates in the presence of the corresponding antibody in the reagent indicating that the result is positive. The test is considered negative when no agglutination appears.

MATERIALS PROVIDED

- ABO grouping reagent: Anti-A (10 ml/vial), Anti-B (10 ml/vial), Anti-AB (10 ml/vial).
- Anti-D IgG/IgM Blend reagent (10 ml/vial).

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Plastic test tube.
- Isotonic buffered saline (pH6.9).
- Applicator sticks.
- Centrifuge (100-1200 RCF for tube test).
- Timer.
- Incubator
- Anti-Human Globulin Reagent.
- White or transparent glass slide.

PRECAUTIONS

- The reagents are intended for in vitro diagnostic use only.
- The test is for well trained professional healthy user not for lay user.
- These reagents are derived from animal and human sources, thus, appropriate must be taken in the use and disposal of these reagents, as there are no known methods that can guarantee absence of infectious agents.
- Do not use reagents if it is turbid or contain particles as this may indicate reagent deterioration or contamination.
- Protective clothing should be worn when handling the reagents.
- The reagents contain 0.1% Sodium Azide which is toxic and can be absorbed through the skin. When drained, the drains should be thoroughly flushed with water.
- The reagents should be used as supplied and in accordance to the procedure mentioned below. Don't use beyond expiration date.
- Avoid cross contamination of reagents or specimens.
- Visible signs of microbial growth in any reagent may indicate degradation and the such reagent should be discontinued.
- Don't use these reagents if the label is not available or damaged.
- Do not use dark glass slide.
- Don't use the kit if damaged or the glass vials are broken or leaking and discard the contents immediately.
- Test materials and samples should be discarded properly in a biohazard container.
- Wash hands and the test table top with water and soap once the testing is done.
- Hemolysed blood sample should not be used for testing.
- The test should be performed at room temperature in a well lit area with very good visibility.
- Failure to follow the procedure in this package insert may give false results or safety hazard.
- Close the vial tightly after each test.
- The reagent is considered toxic, so don't drink or eat beside it.

STORAGE CONDITIONS

- If spillage of reagent occurs clean with disinfectant (disinfectant used could be irritant skin with care).
- The reagents should be stored refrigerated between 2 - 8°C.
- Never Freeze or expose to elevated temperature.
- The reagent is stable until the expiry date stated on the product label. Do not use the reagent past the expiry date.

REAGENT PREPARATION

- The reagents are intended for use as supplied, no prior preparation or dilution of the reagent is required.
- All reagents should be brought to room temperature before use.

REFERENCES

1. GCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines for microplate techniques in liquid-phase blood grouping and antibody screening. Clin. Lab. Haem 1990; 12, 487-490.
2. Issitt P. D. Applied Blood Group Serology, 3rd ed. Miami: Montgomery Scientific, 1985
3. Kholer G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity, 256, 495-497, 1975
4. Messeter L. et. al. Mouse monoclonal antibodies with anti-A, anti-B and anti-AB specificities, same superior to human polyclonal ABO reagents, Vox Sang 46, 185-194, 1984
5. Race R.R. and Sanger R. Blood groups in man, 6th ed., Oxford: Blackwell Scientific, 1975.
6. Voak D. ET. al., Monoclonal anti-A and anti-B development as cost effective reagents. Med. Lab. Sci 39, 109-122. 1982.
7. Standards for Blood Banks and Transfusion Service. 11th Ed., Washington D.C., AABB 1984-25.
8. Widmann F. K. ed Technical Manual, 9th Ed., Washington D.C.: AAGB 1985-9.

IVD	In Vitro diagnostic medical device		Temperature limit
LOT	Batch code		Caution
	Manufacturer		Consult instructions for use (IFU)

BIOSCAN INDUSTRIE
 N° 452, ZEA, O. SABER
 19120, PO. Box 62
 SETIF/ALGERIA
www.bioscanindustrie.com
 BS1428 Rev A (02.09.2019)

Tableaux 06 : Les Valeurs de référence en hématologie pédiatrique, Hématologie de l'enfant. (SCHAISON et al., 1979)

	GR 10 ⁹ /l	Hb g/l	VGM micron ³	Rétic 10 ⁹ /l	GB 10 ⁹ /l	Neutro 10 ⁹ /l	Lympho 10 ⁹ /l	Plaq. 10 ⁹ /l
J1	4,5-7	170-200	90-120	200-400	15-25	8-12	5-8	200-350
J7	4,5-5,5	170-210	90-120	50-200	10-14	6-10	3-6	200-350
J21	4-5	130-180	90-100	20-140	10-14	3-5	5-8	200-350
3 mois	3,5-4,2	100-130	75-85	40-80	8-12	3-5	4-6	200-350
6 mois	4-5	110-140	72-82	40-80	8-12	3,2-5,7	3,8-5,3	200-350
1 an	4,1-5,1	110-150	75-82	40-80	8-12	3,5-6	3,5-5	200-350
6 ans	4,2-5,2	125-150	78-88	40-80	7-11	3,5-6	3,5-4,5	200-350
10 ans	4,5-5,5	135-150	80-90	40-80	6-11	4-6	2,5-4,5	200-350