

Département des Sciences Biologiques

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

Mlle Sebaa Imene & Mlle Saidoun Maroua

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : BIOCHIMIE APPLIQUÉE

Thème

*Ictère néonatale et encéphalopathie bilirubinique :
Approche diagnostique*

Soutenu publiquement le 18/06/2026 devant le jury composé de :

Président	M. NEBACHE Salim	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	M. AIT SAADA Djamal	Professeur	Université de Mostaganem
Examinatrice	Mme. ABBASSENE Fatiha	MCA	Université de Mostaganem
Co-encadreur	Mme AIT CHABANE Ouiza	MCA	Université de Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire de l'EHS mère-enfant LALA KHEIRA, MOSTAGANEM

Année universitaire :2025/2026

Remerciements

On tiens tout d'abord à adresser nos sincères remerciements à Allah le tout-puissant qui nous a donné la force, la patience et la volonté durant toutes ces longues années d'études et qui nous a permis de réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre grande gratitude à notre encadreur le Professeur AIT SAADA Djamel de l'université de Mostaganem pour sa disponibilité, ses encouragements et les précieux conseils qu'il nous a accordés durant la réalisation de ce mémoire de fin d'études. Sa patience et son professionnalisme ont été d'une aide précieuse dans la réalisation de notre mission et dans notre épanouissement scientifique et humaine. Il restera à jamais pour nous un exemple à suivre.

Nous adressons également notre profonde reconnaissance à Madame Docteur AIT CHABANE Ouiza, MCA à l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, en sa qualité de coencadreuse. Nous la remercions chaleureusement pour son accompagnement, son intérêt porté à notre travail, ses conseils avisés, sa disponibilité ainsi que pour l'aide précieuse qu'elle nous a apportée durant toutes les étapes de cette étude.

Nous remercions également et profondément Monsieur NEBACHE SALIM MCA à l'université de Mostaganem d'avoir accepté de présider ce jury.

Nos sincères remerciements vont droit aussi à Madame ABBASSENE Fatiha MCA à l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail.

Nos plus sincères remerciements s'adressent éventuellement à Dr KAID OMAR médecin biologiste et Dr BENAÏSSA exerçant au service de néonatalogie de l'établissement hospitalier de LALA KHEIRA Mostaganem qui ont contribué efficacement à l'enrichissement de nos connaissances, et d'avoir été toujours disponibles pour répondre à nos questions. Le travail avec eux était un véritable plaisir et les paroles sont insuffisantes pour exprimer notre gratitude.

Nous tenons également à remercier Mme KADDOURI chef service de néonatalogie et tout le personnel affiliée à son service son oublier ceux exerçant au laboratoire de l'hôpital Lala Kheira qui nous ont suivi avec sérieux et apporté aide, soutien moral et intellectuel tout au long de la période de notre stage pratique.

On tient à remercier dans la même ligne de conduite nos deux familles dont particulièrement nos deux parents chacune pour nous avoir soutenue et supporté durant toutes ces années d'études, sans eux cet aboutissement et cette réussite semble impossible.

Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation, pour leurs efforts louables tout au long des années d'études depuis le premier cycle jusqu'au cycle de graduation passé à l'université.

Nous tenons enfin à remercier toutes les personnes qui ont contribué de manière directe ou indirecte à l'accomplissement de ce modeste mémoire de fin d'études.

SEBAA Imene et SAIDOUN Maroua.



Dédicaces

Avec l'aide de Dieu, le Tout-Puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

À mon très cher père

Mon soutien moral et source de bonheur, celui qui s'est sacrifié pour me voir réussir, Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

À ma très chère mère

Mon printemps, ma source d'amour, que Dieu la protège. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il le fallait. En ce jour mémorable pour moi ainsi que pour toi, je souhaiterai que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

À mon frère et mes très chères sœurs

Je n'ai pas de meilleurs souvenirs que ceux de notre enfance, nos bêtises et manigances. Je vous souhaite du fond du cœur tout le bonheur du monde et que tous vos vœux soient exaucés.

À moi-même, tu as été au bord du découragement, tu as connu l'échec, la fatigue, l'injustice.

Mais t'as pas lâché. T'as recommencé. T'as recommence encore. Tu t'es choisie. Et aujourd'hui, tu y es. Ce diplôme, c'est ton trophée de guerre.

À mon binôme Maroua, ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans toi à mes côtés.

Merci pour ta présence, ton soutien et tous les efforts que nous avons partagés. Je te souhaite beaucoup de réussite et un avenir plein de bonheur.

À toute ma famille et à mes ami(e)s, je vous adresse mes sincères remerciements pour votre soutien, votre amour et vos encouragements tout au long de mon parcours. Votre présence et votre bienveillance ont été une véritable source de force et de motivation.

Mlle Sebaa Imene.





Dédicaces

Avec l'aide de Dieu, le Tout-Puissant, j'ai pu aboutir ce modeste travail que je dédie particulièrement :

A mes chers parents

Aucune dédicace ne sera jamais à la hauteur de tout ce que vous avez fait pour moi . Merci pour votre amour et votre patience , vos sacrifices et votre soutien sans limite. Ma très chère maman tu es ma force , mon inspiration et la lumière qui guide mon chemin. Que dieu te protège, te donne une longue vie remplie de bonheur et de santé .

A mes chers garnds- parents , *votre amour,votre sagesse et vos sacrifices ont illuminé mon chemin . Merci pour votre tendresse , vos conseils précieux et tous les souvenirs inoubliables. je vous dédie ce travail avec tout mon amour et mon profond respect .*

À mes très chères sœurs

Je n'ai pas de meilleurs souvenirs que ceux de notre enfance et manigances. Je vous souhaite du fond du cœur tout le bonheur du monde et que tous vos vœux soient exaucés.

A mon très chère mari

Chaque moment de doute, tu étais là pour m'encourager et me rappeler que je pouvais atteindre mes objectifs . Ton amour , ta confiance et ta présence ont été les moteurs qui m'ont permis de me dépasser et de surmonter les obstacles. Que notre amour continue d'illuminer notre chemin , que nos rêves se réalisent ensemble et que notre avenir soit empreint de bonheur et de réussite . Je suis très reconnaissante de t'avoir à mes côtés .

À moi-même, *tu as été au bord du découragement, tu as connu l'échec, l'injustice; Mais t'as pas lâché. T'as recommencé, T'as recommence encore une fois,Tu t'es battu, Et aujourd'hui, tu y es. Ce diplôme.*

À mon binôme adorable Imene , *ce travail n'aurait pas eu la même valeur sans toi à mes côtés. Merci pour ton amitié, ta présence, ton soutien et tous les efforts que nous avons partagés ensemble. Je te souhaite beaucoup de réussite et un avenir plein de bonheur.*

A ma chère belle famille

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre accueil, votre gentillesse et votre soutien . Merci pour votre affection et tous les moments de bonheur partagés ensemble .

A toute ma famille et à mes ami(e)s, *je vous adresse mes sincères remerciements pour votre pour votre soutien , votre amour et vos encouragements tout au long de mon parcours . votre présence et votre bienveillance ont été une véritable source de force .*

Mme. Saidoun Maroua.



Résumé

Cette étude analytique transversale, a été effectuée pendant deux mois durant l'année 2026, au niveau du service de néonatalogie de l'établissement hospitalo-universitaire Lala Kheira de Mostaganem (Algérie) ; Elle a concerné 60 nouveau-nés hospitalisés pour ictère néonatal et traités par photothérapie conventionnelle ou intensive. L'objectif principal a été d'étudier l'influence du type de photothérapie, du sexe du nouveau-né et du type d'ictère sur plusieurs paramètres biologiques et cliniques, à savoir le groupage sanguin ABO/Rhésus, la CRP, le test de Coombs direct, le poids de naissance et les taux de bilirubine totale, directe et indirecte. La réalisation des prélèvements sanguins s'est faite dans le cadre d'un protocole standardisé et dans le respect des règles d'asepsie. Les échantillons ont ensuite été analysés par plusieurs méthodes : dosage colorimétrique de la bilirubine par réaction diazo, méthode immunoturbidimétrique pour la CRP, techniques d'hémagglutination pour le groupage sanguin ABO/Rh et test de Coombs direct pour la recherche des anticorps fixés aux hématies. Les données recueillies ont été traitées par une analyse statistique réalisée avec le logiciel STAT BOX 6.4, par une ANOVA mono-factorielle et une comparaison des moyennes par le test de Newman et Keuls et $p < 0,05$ étant le seuil de significativité.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la photothérapie intensive et conventionnelle en termes de taux de bilirubine, de CRP et de poids des nouveau-nés. Dans les deux groupes ont été constatées une tendance paradoxale d'augmentation de la bilirubine à 24 heures, ce qui montre un suivi insuffisant pour apprécier vraiment l'efficacité thérapeutique. La plupart des tests de Coombs étaient négatifs témoignant de l'implication limitée des mécanismes immuno-hémolytiques dans l'ictère néonatal observé. En outre, le sexe et le type d'ictère n'ont pas eu d'impact significatif sur les paramètres biologiques étudiés, bien que quelques différences descriptives existent entre les groupes.

Ainsi, les résultats ont montré la stabilité des paramètres biologiques malgré les facteurs étudiés, mais aussi les limites liées au petit nombre de participants et à la courte durée du suivi.

Mots-clés : Ictère néonatal, photothérapie, nouveau-né, étude transversale, néonatalogie.

Abstract

This cross-sectional analytical study was conducted over two months in 2026 in the neonatology department of the Lala Kheira University Hospital in Mostaganem, Algeria. It involved 60 newborns hospitalized for neonatal jaundice and treated with conventional or intensive phototherapy. The main objective was to study the influence of the type of phototherapy, the sex of the newborn, and the type of jaundice on several biological and clinical parameters, namely ABO/Rh blood typing, CRP, direct Coombs test, birth weight, and total, direct, and indirect bilirubin levels. Blood samples were collected according to a standardized protocol and in compliance with aseptic techniques. The samples were then analyzed using several methods: colorimetric assay of bilirubin by diazo reaction, immunoturbidimetric method for CRP, hemagglutination techniques for ABO/Rh blood typing, and direct Coombs test for the detection of antibodies bound to red blood cells. The collected data were processed by statistical analysis using STAT BOX 6.4 software, by one-way ANOVA, and by comparison of means using the Newman-Keuls test, with $p < 0.05$ being the significance threshold.

No statistically significant difference was found between intensive and conventional phototherapy in terms of bilirubin levels, CRP, and newborn weight. In both groups, a paradoxical trend of increasing bilirubin was observed at 24 hours, indicating insufficient follow-up to truly assess therapeutic efficacy. Most Coombs tests were negative, demonstrating the limited involvement of immuno-hemolytic mechanisms in the observed neonatal jaundice. Furthermore, sex and type of jaundice did not have a significant impact on the biological parameters studied, although some descriptive differences existed between the groups.

Thus, the results showed the stability of biological parameters despite the factors studied, but also the limitations related to the small number of participants and the short follow-up period.

Keywords: Neonatal jaundice, phototherapy, newborn, cross-sectional study, neonatology.

الملخص

أُجريت هذه الدراسة التحليلية المقطعية على مدى شهرين في عام 2026 في قسم حديثي الولادة بمستشفى لالة خيرة الجامعي في مستغانم، الجزائر. شملت الدراسة 60 مولوداً جديداً تم إدخالهم إلى المستشفى بسبب اليرقان الوليدي، وخضعوا للعلاج الضوئي التقليدي أو المكثف. كان الهدف الرئيسي هو دراسة تأثير نوع العلاج الضوئي، وجنس المولود، ونوع اليرقان على العديد من المعايير البيولوجية والسريرية، وهي: فصيلة الدم ABO/Rh وبروتين سي التفاعلي، واختبار كومبس المباشر، ووزن الولادة، ومستويات البيليروبين الكلي والمباشر وغير المباشر. جُمعت عينات الدم وفقاً لبروتوكول موحد مع مراعاة تقنيات التعقيم. ثم خُلّت العينات باستخدام عدة طرق: المقايمة اللونية للبيليروبين بواسطة تفاعل الديازونيوم، وطريقة قياس التعكر المناعي لبروتين سي التفاعلي، وتقنيات التراص الدموي لتحديد فصائل الدم ABO/Rh واختبار كومبس المباشر للكشف عن الأجسام المضادة المرتبطة بخلايا الدم الحمراء، تمت معالجة البيانات المجمعة عن طريق التحليل الإحصائي باستخدام برنامج STAT BOX 6.4 عن طريق تحليل التباين أحادي الاتجاه، وعن طريق مقارنة المتوسطات باستخدام اختبار نيومان - كيولز مع اعتبار $P < 0.05$ عتبة الدلالة.

لم يُلاحظ فرقٌ ذو دلالة إحصائية بين العلاج الضوئي المكثف والعلاج الضوئي التقليدي من حيث مستويات البيليروبين، وبروتين سي التفاعلي، ووزن المولود. ولوحظ اتجاهٌ متناقضٌ لارتفاع مستويات البيليروبين في كلتا المجموعتين بعد 24 ساعة، مما يشير إلى عدم كفاية فترة المتابعة لتقييم فعالية العلاج بدقة. وكانت معظم اختبارات كومبس سلبية، مما يوحي بدور محدودٍ للآليات المناعية الانحلالية في اليرقان الوليدي المُلاحظ. علاوةً على ذلك، لم يؤثر الجنس ونوع اليرقان بشكلٍ ملحوظٍ على المعايير البيولوجية المدروسة، على الرغم من وجود بعض الاختلافات الوصفية بين المجموعتين.

وهكذا، أظهرت النتائج استقرار المؤشرات البيولوجية على الرغم من العوامل المدروسة، ولكنها أشارت أيضاً إلى القيود المتعلقة بصغر حجم العينة وقصر مدة المتابعة.

الكلمات المفتاحية: اليرقان الوليدي، العلاج الضوئي، حديثي الولادة، دراسة مقطعية، طب حديثي الولادة.

Liste des figures

Figures	Titres	Pages
Figure 1.	Structure linière et dimensionnelle chimique de la bilirubine.	05
Figure 2.	Caractères physico-chimiques et propriétés physiologiques des 2 formes de bilirubine.	05
Figure 3.	Production de la bilirubine.	06
Figure 4.	Métabolisme de la bilirubine.	08
Figure 5.	Incompatibilité Rhésus.	12
Figure 6.	Mécanisme de l'ictère néonatal par incompatibilité fœto-maternelle.	13
Figure 7.	Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes.	14
Figure 8.	Métabolisme du glucose-6-phosphate déshydrogénase.	15
Figure 9.	Atteinte des noyaux gris centraux sur coupe IRM et anatomique.	23
Figure 10.	Bilirubinomètre transcutané.	27
Figure 11.	Test de Coombs direct et indirect .	30
Figure 12.	Mécanisme d'action de la photothérapie.	33
Figure 13.	Appareil de photothérapie conventionnelle.	34
Figure 14.	Photothérapie intensive.	34
Figure 15.	Courbe d'indication de la photothérapie selon l'Académie Américaine de Pédiatrie.	35
Figure 16.	Réactifs de dosage de la bilirubine totale et directe.	43
Figure 17.	Dosage de bilirubine totale.	44
Figure 18.	Dosage de bilirubine directe.	44

Liste des tableaux

Tableaux	Titres	Pages
Tableau 1.	Guide de la coloration cutanée avec le niveau de la bilirubine.	27
Tableau 2.	Indications d'une évaluation biologique de l'ictère selon le BTC .	28
Tableau 3.	Réactifs de dosage de la bilirubine totale (BT) et bilirubine directe (BD).	42
Tableau 4.	Mode opératoire du dosage de bilirubine totale et bilirubine directe.	43
Tableau 5.	Valeurs de référence de bilirubine totale.	45
Tableau 6.	Réactifs du dosage de la CRP.	45
Tableau 7.	Mode opératoire du dosage de la CRP.	46
Tableau 8.	Variation des groupes sanguin chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du type de photothérapie appliqués.	50
Tableau 9.	Variation du taux de la CRP selon le type de photothérapie.	51
Tableau 10.	Répartition des résultats du test de Coombs selon le type de photothérapie.	52
Tableau 11.	Variations du poids selon le type de photothérapie.	52
Tableau 12.	Variations des taux de bilirubine selon le type de photothérapie	54
Tableau 13.	Variation des groupes sanguins selon le sexe.	55
Tableau 14.	Variation du taux de la CRP selon le sexe.	56
Tableau 15.	Répartition des résultats du test de Coombs selon le sexe.	57
Tableau 16.	Variations du poids selon le sexe.	57
Tableau 17.	Effet du sexe sur les taux de bilirubine.	59
Tableau 18.	Variation des groupes sanguins selon les types d'ictères.	61
Tableau 19.	Variation du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères	62
Tableau 20.	Répartition des résultats du test de Coombs selon les types d'ictères.	63
Tableau 21.	Variations du poids selon les types d'ictères.	64
Tableau 22.	Variations des paramètres biologiques de la bilirubine selon les types d'ictères.	66

Liste des abréviations

EBA:	Encéphalopathie bilirubinique aiguë
ABO:	Système de groupage sanguin ABO
CRP:	Protéine C-réactive
STAT BOX:	Logiciel d'analyse statistique
ANOVA:	Analyse de variance
BNC:	Bilirubine non conjuguée
BGT:	Bilirubine glucuronyl transférase
G6PD:	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
NADP:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
PK:	Pyruvate kinase
ATP:	Adénosine triphosphate
AHAI:	Anémie hémolytique auto-immune
MRP2:	Multidrug Resistance-associated Protein 2
SA:	Semaines d'aménorrhée
BTC:	Bilirubinomètre transcutané
BTS:	Bilirubine totale sanguine
FNS:	Formule numération sanguine
RAI:	Recherche d'agglutinines irrégulières
LCR:	Liquide céphalo-rachidien
Ig G-Rh:	Immunoglobuline G anti-Rhésus
HB:	Hyperbilirubinémie
DMSO:	Diméthylsulfoxyde
EST:	Exsanguino-Transfusion
BI:	Bilirubine Indirecte
EDTA:	Acide Ethylène Diamine Tetra-Acétique
BD :	Bilirubine Direct
BT :	Bilirubine Totale

Tables des matières

Introduction	01
--------------------	----

Partie 1 : Revue bibliographique

Chapitre I : La bilirubine

1. Définition	04
2. Structure et propriétés physico-chimique.....	04
3. Métabolisme de la bilirubine.....	06
3.1. Etape pré-hépatique (synthèse de la bilirubine)	06
3.2. Etape hépatique (conjugaison)	07
3.3. Etape post-hépatique (élimination).....	07
4. Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatal	07
4.1. Production augmentée de bilirubine en période néonatale.....	07
4.2. Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale.....	07

Chapitre II: Ictère néonatale

1. Définition	09
2. Classification des ictères selon la nature de la bilirubine.....	10
2.1. Ictères à bilirubine libre, non conjuguée ou indirecte	10
2.2. Ictères à bilirubine conjuguée ou directe.....	10
2.3. Ictères à bilirubine mixte.....	10
3. Etiologies des ictères néonataux.....	10
3.1. Ictère a bilirubine non conjuguée	10
3.1.1. Ictère hémolytique.....	10
3.1.1.1. Ictère par incompatibilité fœto-maternel.....	11
3.1.1.1.1. Ictère d'incompatibilité RH	11
3.1.1.1.2. Incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO.....	12
3.1.1.1.2. Anémie hémolytique.....	13
3.1.1.1.2.1. Anémie hémolytique auto-immune	13
3.1.1.1.2.2. Anémies hémolytiques constitutionnelles.....	13
3.1.2. Ictères non hémolytiques.....	16
3.1.2.1. Ictère simple (physiologique).....	16
3.1.2.2. Ictère de lait maternel.....	16
3.1.2.3. Ictères par déficit permanent de la glucurono-conjugaison de la bilirubine.....	17
3.1.2.3.1. Maladie de Crigler-Najjar	17
3.1.2.3.2. Maladie de Gilbert.....	17
3.1.2.4. Ictère de l'hypothyroïdie	18
3.1.2.5. Infection urinaire.....	18
3.2. Ictère à bilirubine conjuguée (directe).....	18
3.2.1. Cholestase néonatale	18

3.2.1.1. Cholestases extra-hépatiques.....	19
3.2.1.2. Cholestase intra-hépatique	19
3.3. Ictère à bilirubine mixte	20
3.3.1. Syndrome de Dubin-Johnson	20
3.3.2. Syndrome de Rotor.....	20
4. Facteurs de risque de sévérité de l'ictère	20
5. Symptômes de l'ictère néonatal	21

Chapitre III: Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire)

1. Ictère nucléaire	22
2. Manifestations cliniques de l'encéphalopathie bilirubinique.....	22
2.1. Encéphalopathie aiguë à la bilirubine	22
2.2. Kernictère (encéphalopathie chronique à la bilirubine)	23
3. Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine	23
3.1. Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau.....	24
3.2. Concept de la bilirubine libre.....	24
3.3. Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité.....	24
4. Facteurs de risques et aggravants	25
4.1. Facteurs qui augmentent le taux de bilirubine libre dans le sang.....	25
4.2. Facteurs qui altèrent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique	25
4.3. Facteurs de neuro-toxicité de la bilirubine selon l'étiologie de l'ictère	25
5. Diagnostic d'ictère	26
5.1. Diagnostic clinique.....	26
5.2. Diagnostic biologique de l'hyper bilirubinémie	28
5.2.1. Bilirubine plasmatique	29
5.2.2. Test de Coombs	29
5.2.2.1. Test de coombs direct	30
5.2.2.2. Test de coombs indirect	30
5.2.3. Hémogramme.....	30
5.2.4. Frottis sanguin	31
5.2.5. La protéine C réactive	31
5.2.6 Radiologie	32
5.2.6.1. Échographie abdominale.....	32
5.2.6.2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	32
6. Traitements.....	32
6.1. Photothérapie.....	32
6.1.1. Principe de la photothérapie	32
6.1.2. Méthodes de photothérapie.....	33
6.1.2.1. Photothérapie maternisée	33
6.1.2.2. Photothérapie conventionnelle	33
6.1.2.3. Photothérapie intensive	34
6.1.3. Soins complémentaires.....	35
6.1.4. Effets secondaires et complications.....	35

6.2. Exsanguino-transfusion (EST)	36
6.2.1. Principe de l'exsanguino-transfusion.....	36
6.2.2. Indications et complications	36
6.3. Agents thérapeutiques.....	36
6.3.1. Administration d'albumine par perfusion	36
6.3.2. Phénobarbital.....	37
6.3.3. Inhibiteurs de la production de bilirubine	37
6.3.4. Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.....	37
7. Conclusion bibliographique	38

Partie 2: Méthodologie expérimentale

1. Objectifs	39
2. Intérêts de l'étude.....	39
3. Cadre et type de l'étude	40
4. Population étudiée.....	40
5. Critères d'inclusion.....	40
6. Critères d'exclusion	40
7. Variables étudiées.....	41
8. Prélèvement sanguin	41
9. Préparation des échantillons.....	41
10. Mesures et techniques analytiques	42
10.1. Analyses biochimiques	42
10.1.1. Dosage de la bilirubine totale, directe et indirecte	42
10.1.2. Dosage de la protéine C-réactive (CRP)	45
10.2. Analyses immuno-hématologiques.....	47
10.2.1. Test de Coombs direct	47
10.2.2. Groupage sanguin ABO et Rhésus	48
10.2.2.1. Méthode de Beth-Vincent (groupage globulaire ABO).....	48
10.2.2.2. Méthode de Simonin-Michon (groupage sérique ABO)	48
10.2.2.3. Détermination du système Rhésus D.....	49
10.3 Mesure du poids	49
11. Analyse statistique	49

Partie 3: Résultats et Discussion

1. Résultats	50
1.1. Effets du type de photothérapie.....	50
1.1.1. Groupes sanguins	50
1.1.2. CRP	51
1.1.3. Test de Coombs	51
1.1.4. Poids des nouveaux-nés	52
1.1.5. Taux de bilirubine.....	53
1.2. Effet du sexe.....	54
1.2.1. Groupes sanguins	54
1.2.2. CRP	55

1.2.3. Test de Coombs	56
1.2.4. Poids des nouveaux-nés	57
1.2.5. Effet sur les taux de bilirubine	57
1.3. Impact du type d'ictère	59
1.3.1. Effet sur le Groupage sanguin	60
1.3.2. CRP	61
1.3.3. Test de Coombs	62
1.3.4. Poids des nouveaux-nés.....	63
1.3.5. Taux de bilirubine.....	64
2. Discussion	67
2.1. Effet du type de photothérapie	67
2.2. Impact du sexe.....	69
2.3. Influence du type d'ictère.....	72

Conclusion générale

Références

Introduction

Introduction

La période néonatale constitue une étape de la vie humaine particulièrement vulnérable durant laquelle le nouveau-né doit assurer une transition rapide entre la vie intra-utérine et le milieu extra-utérin. Cette adaptation physiologique s'accompagne de nombreuses modifications métaboliques et hématologiques qui peuvent favoriser l'apparition de certaines pathologies néonatales. L'hyperbilirubinémie néonatale est importante parmi elles, car elle survient fréquemment, peut avoir des conséquences graves et pose des problèmes de diagnostic et de traitement.

L'hyperbilirubinémie néonatale est, en effet, une des affections les plus fréquentes du nouveau-né. Elle se traduit essentiellement par un ictère néonatal, c'est-à-dire une coloration jaune de la peau et des muqueuses provoquée par une accumulation excessive de bilirubine dans le sang. Cette affection atteint environ 60 % des nouveau-nés à terme et près de 80 % des prématurés dans la première semaine de vie. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un phénomène physiologique transitoire lié à l'immaturité hépatique du nouveau-né, à l'augmentation du catabolisme des globules rouges et à la capacité limitée du foie à conjuguer et éliminer la bilirubine. Cette élévation physiologique de la bilirubine sérique atteint habituellement son maximum entre le troisième et le cinquième jour de vie puis elle diminue progressivement et retourne à des valeurs normales en une à deux semaines (**Huang et al., 2025**).

Toutefois, bien que cette affection soit souvent bénigne, certaines formes peuvent évoluer vers une hyperbilirubinémie sévère. D'après **Huang et al. (2025)**, environ 10 % des nourrissons nés à terme et jusqu'à 25 % des prématurés sont susceptibles de développer une augmentation excessive de la bilirubine, pouvant conduire à une encéphalopathie bilirubinique aiguë (EBA), également connue sous le nom d'ictère nucléaire. Cette complication neurologique grave est due au passage de la bilirubine non conjuguée à travers la barrière hémato-encéphalique et à son accumulation dans certaines structures cérébrales, en particulier les noyaux gris centraux. Sans traitement rapide et adapté, cette atteinte peut entraîner des séquelles irréversibles telles qu'un retard psychomoteur, des troubles auditifs, des paralysies motrices ou encore entraîner le décès néonatal.

Cette pathologie est donc importante car il faut la diagnostiquer précocement et la traiter rapidement pour prévenir les complications neurologiques. À cette fin, **Karimzadeh et al. (2020)** indiquent que la mise en place précoce d'une photothérapie appropriée, associée dans les cas les plus graves à une exsanguino-transfusion, représente une stratégie efficace pour

abaisser les concentrations sériques de bilirubine et prévenir l'apparition de l'encéphalopathie bilirubinique aiguë.

L'hyperbilirubinémie sévère a des causes multiples et complexes. Elle peut être favorisée par divers facteurs biologiques, génétiques, immunologiques ou environnementaux. Les principales causes sont les incompatibilités foeto-maternelles ABO et Rhésus, les maladies hémolytiques, les infections néonatales, la prématurité, le faible poids de naissance et certaines anomalies enzymatiques ou métaboliques (**Kemper et al., 2022**). La différence de répartition géographique de ces facteurs explique en grande partie les différences entre pays développés et pays en voie de développement concernant la fréquence et la gravité des complications liées à l'ictère néonatal. Les atteintes neurologiques et la mortalité liées à l'hyperbilirubinémie demeurent plus importantes dans les pays à ressources limitées selon **Saloojee (2024)**, principalement en raison de l'accès limité aux soins spécialisés, du retard diagnostique et de l'insuffisance des moyens thérapeutiques disponibles.

En pratique clinique, le dépistage de la jaunisse néonatale se fait le plus souvent par l'examen visuel de la peau et des sclérotiques effectué par le personnel de santé. Cette approche clinique reste toutefois subjective et peu fiable pour mesurer précisément la sévérité de l'ictère. Ainsi, la détermination biologique de la bilirubine sérique totale, directe et indirecte est actuellement la méthode de référence pour confirmer le diagnostic d'hyperbilirubinémie et guider la prise en charge thérapeutique. Divers examens biologiques complémentaires dont le groupage sanguin ABO et Rhésus, le test de Coombs direct et le dosage de la protéine C-réactive (CRP) participent à la recherche des causes sous-jacentes et à l'évaluation des facteurs de risque associés.

Dans ce cadre, le présent travail vise à évaluer les liens entre les facteurs biologiques et cliniques impliqués dans l'hyperbilirubinémie néonatale et l'efficacité des traitements par photothérapie. L'objectif principal est d'évaluer dans quelle mesure les variations des paramètres immuno-hématologiques, des marqueurs inflammatoires ainsi que certains facteurs cliniques tels que le sexe et le poids influencent la réponse à la photothérapie et le risque d'évolution vers une encéphalopathie bilirubinique chez le nouveau-né.

L'objectif de cette recherche est d'évaluer l'effet du type de photothérapie (conventionnelle ou intensive), du sexe et du type d'ictère sur divers paramètres biologiques et cliniques dans une population de nouveau-nés de la wilaya de Mostaganem (Algérie). Cette étude a pour but principal d'analyser l'impact de ces facteurs sur le groupage sanguin ABO et Rhésus, le test de

Coombs direct, le taux de protéine C-réactive, le poids des nouveau-nés et les concentrations de bilirubine totale, directe et indirecte.

Pour répondre à cette problématique, le présent manuscrit est divisé en trois parties complémentaires :

- La première partie est dédiée à une synthèse bibliographique sur la bilirubine, l'ictère néonatal et l'encéphalopathie bilirubinique;
- Dans une deuxième partie, sont décrites les méthodes et le matériel utilisés, c'est-à-dire les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, les techniques de prélèvement sanguin, les méthodes analytiques utilisées et les outils statistiques pour le traitement des données (STAT BOX 6.4, ANOVA monofactorielle et test de Newman-Keuls).
- Enfin, la troisième partie présente les résultats obtenus, leur interprétation et leur discussion, avant de conclure par une conclusion générale assortie de perspectives de recherche et de développement à envisager dans un futur proche.

Partie 1 :
Revue bibliographique

Chapitre I : La bilirubine

Chapitre I : La bilirubine

1. Définition

La bilirubine est un Pigment biliaire jaune présent sous forme de bilirubinate sodique dans la bile et sous forme de bilirubinate calcique dans la vésicule biliaire. Elle est retrouvée dans l'urine et dans les tissus en cas d'ictère. Elle se forme par dégradation de l'hémoglobine des globules rouges dans les cellules réticulo-endothéliales. La bilirubine est transportée dans le sang sous forme insoluble dans l'eau, liée à l'albumine c'est la bilirubine libre ou indirecte. Dans le foie, elle est conjuguée à l'acide glycuronique c'est la bilirubine conjuguée ou directe, pouvant être excrétée par la bile **(Quevauvilliers, 2009)**.

Elle sert comme bio marqueur au diagnostic de l'hémolyse et de la fonction hépatique **(Sist et al., 2024)**. Elle est formée au cours d'un processus complexe qui implique des réactions d'oxydo-réduction et participe à la conservation des réserves de fer du corps humain **(Hansen et al., 2020)**.

La bilirubine est une molécule endogène dotée d'effets biologiques complexes. Elle peut devenir toxique dans certaines conditions, mais elle offre aussi des bénéfices métaboliques **(Fu et al., 2022)**. Plus précisément, une légère élévation de la bilirubine non conjuguée dans le sang présenterait un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires et contre le développement de certaines tumeurs. Cet effet serait notamment dû à son importante activité antioxydante, aujourd'hui largement reconnue **(Fevery, 2008)**.

2. Structure et propriétés physico-chimique

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. Du fait de sa liposolubilité, elle peut passer dans le système nerveux central chez le nouveau-né. Une hyper bilirubinémie majeure (> 150 mg/l) peut entraîner des lésions nucléaires graves **(Nocentini et al., 2022)** **(Figure 1)**.

La bilirubine a été découverte par Stadelers en 1864, et c'est Fischer qui en a élucidé la structure en 1942 **(Chekhoun et Zegadi, 2017)**. Sa formule brute est $C_{33}H_{36}N_4O_6$ et son poids moléculaire est de 584,7 g/mol.

La bilirubine totale est constituée principalement de deux fractions : la bilirubine conjuguée (ou directe) et la bilirubine non conjuguée (ou indirecte) (Frexinos, 1991)(Figure 2).

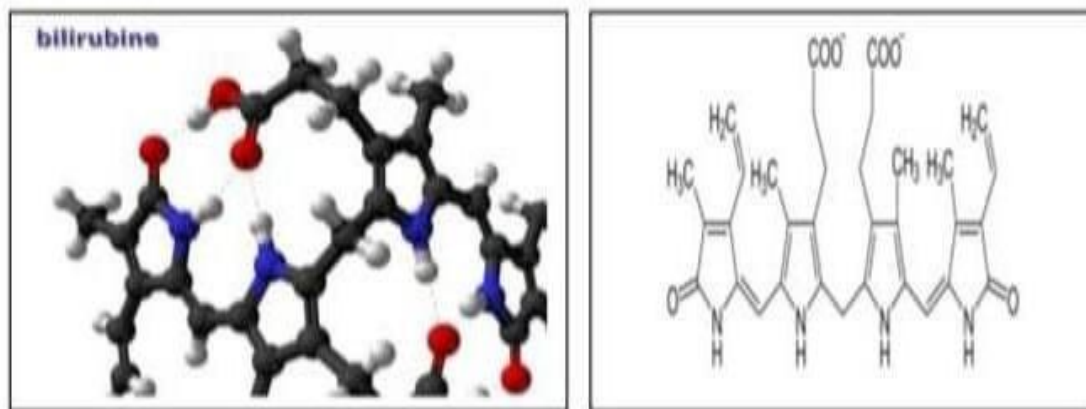


Figure 1. Structure linière et dimensionnelle chimique de la bilirubine (Ahlfors et al., 2009).

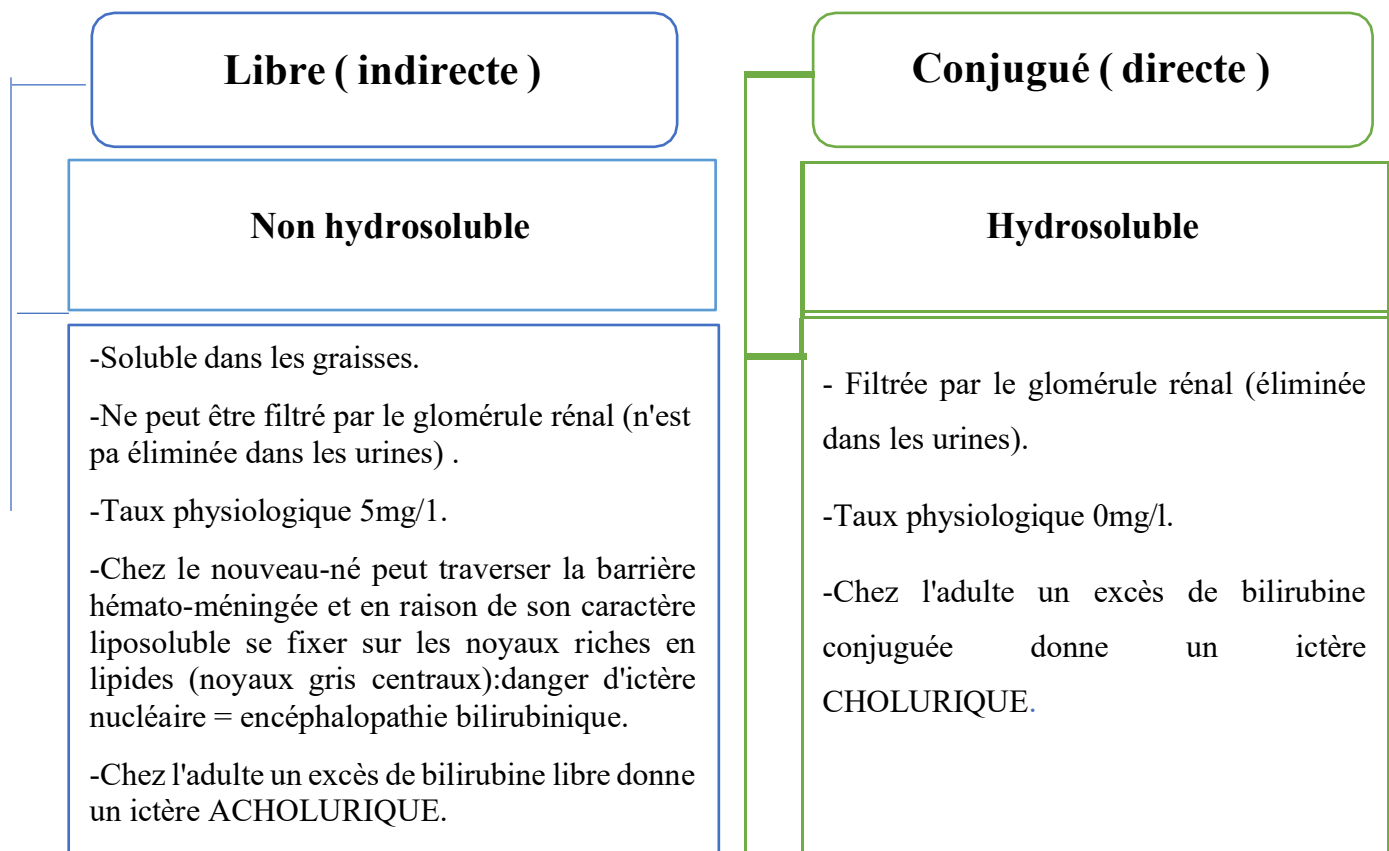


Figure 2. Caractères physico-chimiques et les propriétés physiologiques des 2 formes de bilirubine (Frexinos, 1991)

3. Métabolisme de la bilirubine : Le métabolisme de la bilirubine se déroule en 3 étapes essentielles:

3.1. Etape pré-hépatique (synthèse de la bilirubine)

La bilirubine non conjuguée (libre), est produite dans réticulo endothelial de la rate ou de la moelle osseuse essentiellement par catabolisme de l'hème. La dégradation est complexe, elle se fait par l'hème oxygenase avec formation de monoxyde de carbone, le premier composé formé suite à cette dégradation est la biliverdine qui est réduit par la biliverdine réductase pour donner la bilirubine et elle passe dans la circulation sanguine et se lie à l'albumine qui la transporte vers le foie (**Figure 3**).

Au niveau du foie la bilirubine se détache de l'albumine et sera captée rapidement par les cellules hépatiques grâce à l'action de deux protéines Y et Z qui ont une très grande affinité pour la bilirubine. Elles seront liées aux ligandines (protéine des stockages permettant d'une part de limiter l'ère flux de bilirubine non conjugué vers le compartiment plasmatique, et d'autre part, de protéger l'hépatocyte contre la toxicité de la bilirubine) (**Du et al., 2021**).

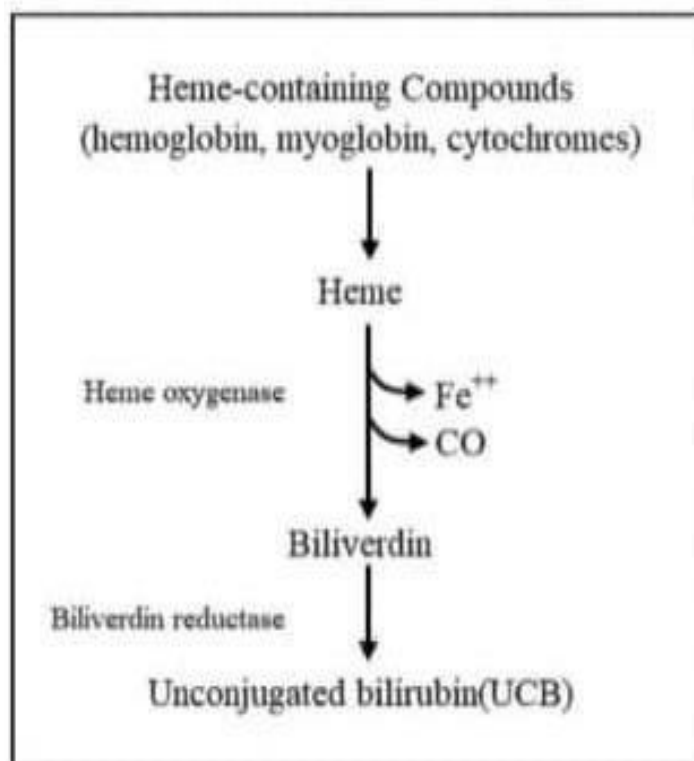


Figure 3. Production de la bilirubine (**Du et al., 2021**).

3.2. Étape hépatique (conjugaison)

La bilirubine non conjuguée (BNC), de nature liposoluble, est très peu soluble dans l'eau. Sa conjugaison au niveau du foie constitue donc une étape indispensable à son élimination. Ce processus se fait principalement par liaison avec l'acide glucuronique, sous l'action d'une enzyme du réticulum endoplasmique appelée bilirubine glucuronyl transférase (BGT). Cette enzyme agit spécifiquement sur la bilirubine transportée par l'albumine. Lorsque la fonction hépatique est normale, la bilirubine est entièrement transformée en bilirubine conjuguée, une forme hydrosoluble, qui sera ensuite excrétée dans la bile (Trivin et Odievre, 1976).

3.3. Étape post-hépatique (élimination)

Après son passage dans le duodénum, la bilirubine subit plusieurs transformations structurales aboutissant à la formation de bilinogènes. La plus grande partie est éliminée sous forme de stercobiline dans les selles et d'urobiline dans les urines (**Figure 4**). En cas de ralentissement du transit intestinal fréquent notamment chez le nouveau-né ou en cas d'apport alimentaire insuffisant une réabsorption de la bilirubine peut survenir au niveau du tube digestif, via l'activation du cycle entéro-hépatique (Keren et al., 2005).

4. Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale

4.1 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/24h, soit deux à trois fois plus élevée que chez l'adulte (Cortey et al., 2011).

4.2 Élimination diminuée de la bilirubine en période néonatale

A la 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'immaturité hépatique: l'activité de la glucuronyl-transférase débute après la naissance 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 (Cortey et al., 2011).

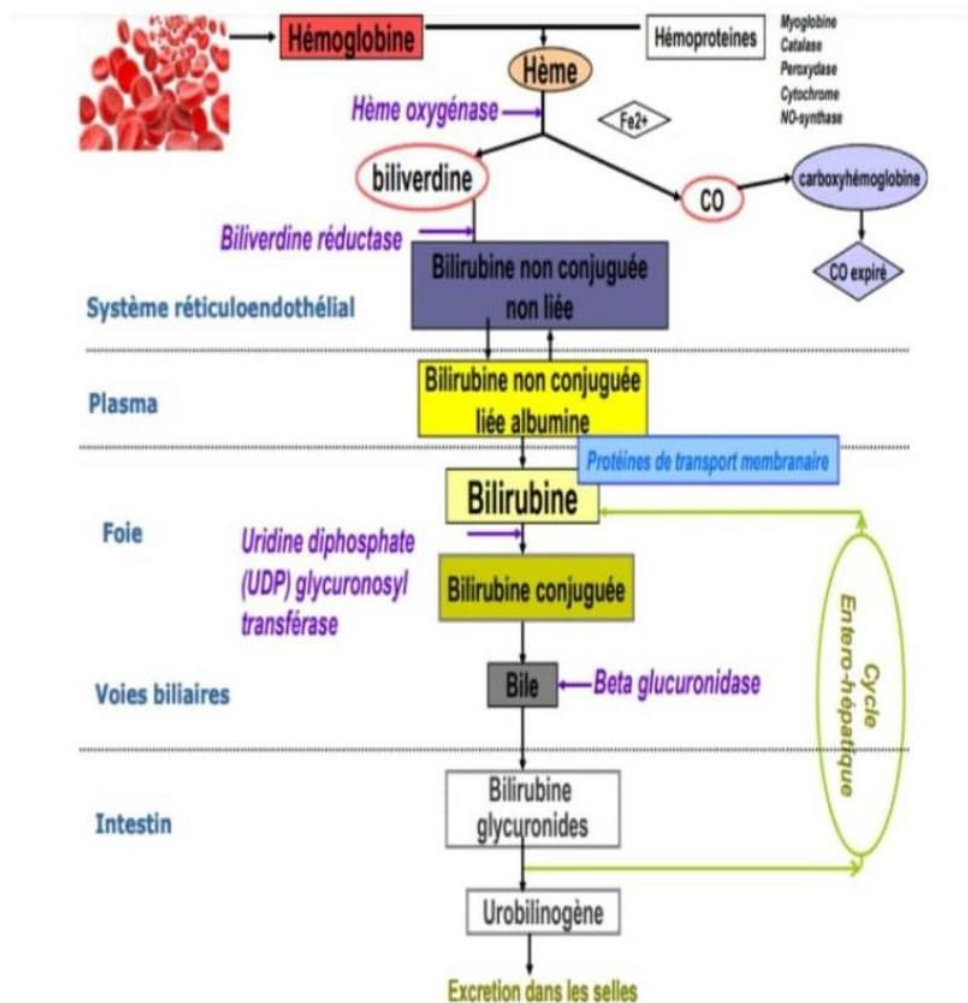


Figure 4. Métabolisme de la bilirubine (Dianienda Mbulu, 2018).

Chapitre II : Ictère néonatale

Chapitre II : Ictère néonatal

1. Définition

L'ictère néonatal est défini comme une décoloration jaunâtre des téguments et des muqueuses provoquées par le dépôt de bilirubine dans ces tissus. Elle est cliniquement perceptible dès que la bilirubine totale dépasse 70 mmol/L. C'est un signe clinique qui constant chez le nouveau-né au cours de la première semaine de vie et est souvent très fréquent. Elle est courante car elle touche 60 à 85% des nouveau-nés. Cependant, elle ne doit pas être négligée car elle peut provenir de diverses étiologies et avoir des significations différentes au point de devenir pathologique (Mutombo et al., 2014).

Il est distingué plusieurs types d'ictères néonataux, selon leur moment d'apparition, leur évolution et leur gravité :

Ictère précoce : il est qualifié de précoce lorsqu'il apparaît chez un nouveau-né âgé de moins de 24 heures de vie.

Ictère tardif : il correspond à un ictère qui se manifeste à partir du 7^{ème} jour de vie.

Ictère persistant : il s'agit d'un ictère qui reste cliniquement visible au-delà du 14^{ème} jour de vie.

Ictère physiologique : il est considéré comme tel lorsque la bilirubinémie totale ne dépasse pas 150 mg/L. En revanche, tout ictère précoce ou tardif présentant une bilirubinémie supérieure à ce seuil, ou une fraction conjuguée (directe) excédant 20 mg/L, ne relève pas d'un ictère physiologique.

Ictère pathologique : plusieurs signes orientent vers un ictère pathologique, notamment :

- apparition avant les premières 24 heures de vie ;
- augmentation rapide de la bilirubine (environ 50 mg/L par jour) ;
- bilirubinémie indirecte supérieure à 150 mg/L chez le nouveau-né à terme ;
- taux dépassant 10 % du poids corporel chez les nouveau-nés de faible poids (< 2500 g)
- persistance de l'ictère au-delà de 14 jours.

Ictère grave : il est défini par une bilirubinémie indirecte atteignant ou dépassant 200 mg/L chez le nouveau-né à terme (Agrawal et al., 2001).

2. Classification des ictères selon la nature de la bilirubine

2.1. Ictères à bilirubine libre, non conjuguée ou indirecte

L'ictère à bilirubine libre est dû à une augmentation du taux sanguin de la bilirubine non conjuguée. C'est le type d'ictère le plus fréquent puisqu'il représente 99% des ictères néonataux. Environ 40% de la bilirubine non conjuguée est liée à l'albumine, et 60% est libre. Lorsque ce taux de bilirubine libre est très élevé, il y a alors un risque de neurotoxicité. En effet, la bilirubine libre peut passer la barrière hémato-encéphalique et se fixer sur les noyaux gris centraux et entraîner une nécrose de ceux-ci. Cela cause alors l'ictère nucléaire, la complication la plus sévère de l'ictère (**Labrune, 1998**).

2.2. Ictères à bilirubine conjuguée ou directe

Ces types d'ictères sont plus rares puisqu'ils représentent moins de 1% des ictères du nouveau-né. Néanmoins ils sont toujours pathologiques et doivent faire l'objet d'une exploration spécialisée en hépatologie pédiatrique. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic étiologique et la sanction est soit chirurgicale soit métabolique (**Mazurier, 2011**).

2.3. Ictères à bilirubine mixte

Par leur fréquence, les hépatites aigus, quelle que soit leur étiologie, et les cirrhoses d'origine éthylique, post-hépatique, hémochromatose ou biliaire primitive, constituent un groupe important où les deux fractions de la bilirubine sérique sont élevées (**Valdiguié, 2000**).

3. Etiologies des ictères néonataux

Les causes d'ictères pathologiques sont très nombreuses. Il est distingué deux catégories d'ictères selon la prédominance de l'augmentation sur la bilirubine non conjuguée ou sur la bilirubine conjuguée:

- les ictères à bilirubine libre ou bilirubine non conjuguée,
- les ictères à bilirubine conjuguée

3.1 Ictère a bilirubine non conjuguée

3.1.1 Ictère hémolytique

Une destruction précoce et exagéré des globules rouges entraine un afflux de bilirubine au foie. L'ictère hémolytique se produit lorsque l'afflux de la bilirubine déborde les capacités, pourtant grandes, de conjugaison et d'excrétion du foie. C'est un ictère pré hépatique où le foie fonctionne normalement (**Denis, 1994**).

Les signes d'hémolyse chez les nouveau-nés sont une anémie régénérative plus ou moins profonde avec une réticulocytose et une érythroblastose importante. Il existe souvent une hépato splénomégalie (le foie et la rate sont le siège d'une érythropoïèse) (**Zimmermann, 2000**).

L'ictère hémolytique peut être d'origine immunologique ou constitutionnelle:

3.1.1.1 Ictère par incompatibilité fœto-maternel

L'allo-immunisation des érythrocytes fœtaux maternels est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo anticorps dirigés contre les antigènes des groupes sanguins présents dans les globules rouges du fœtus. Elle résulte de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors d'une précédente grossesse.

Le transfert placentaire et la liaison des anticorps aux cibles antigéniques érythrocytaires fœtales provoquent une hémolyse chez le nouveau-né (**Bricca et al., 2011**).

3.1.1.1.1 Ictère d'incompatibilité RH

La plus fréquente d'hémolyse sévère de la période néonatale. Lorsqu'une femme Rhésus négatif est enceinte et que le fœtus est Rhésus Positif, l'enfant peut être Rhésus positif ou négatif selon les lois de la génétique. S'il est Rhésus négatif, il n'y a aucun problème. S'il est Rhésus positif, ses globules rouges Sont considérés comme étrangers par sa mère.

Heureusement, les circulations sanguines de la mère et du fœtus étant distinctes, les globules rouges du fœtus ne passent généralement pas dans le sang de la mère qui n'a donc pas l'occasion de s'immuniser.

Selon la (**Figure 5**) lors de l'accouchement, il y a toujours au niveau des saignements habituels un mélange des sangs. Quelques globules rouges de l'enfant passent dans la circulation de la mère. Ils provoquent en quelques jours la fabrication maternelle d'anticorps destinés à les détruire. Ces anticorps (agglutinines irrégulières) vont persister durant toute la vie de la mère (**Ritter et al., 1992**)

Lors d'une grossesse ultérieure, si le fœtus est Rhésus positif, les anticorps maternel immunoglobuline (Ig G-Rh) fabriqués vont traverser le placenta et attaquer les globules rouges du fœtus, provoquant une anémie hémolytique.

A un degré moindre, c'est l'hémolyse et l'ictère néonatal précoce qui apparaissent au cours des 24 premières heures de vie. Le taux de bilirubine augmente rapidement et doit être surveillé en

fonction de l'âge en heures de l'enfant. Le test de Coombs direct établit le diagnostic. Lorsque le taux est dans une zone dangereuse, l'exsanguino-transfusion est décidée (**Miquel et al., 2005**).

Le "vaccin anti-D" a révolutionné le traitement de cette affection. Le principe consiste à injecter à une femme Rhésus négatif non encore porteuse d'anticorps anti-rhésus et venant d'accoucher d'un bébé Rhésus positif, des gammaglobulines anti-D (Anticorps anti-rhésus).

Les gammaglobulines, injectées dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, sont éliminées après quelques semaines alors que les anticorps fabriqués par la mère Persisteraient indéfiniment (**Miquel et al., 2005**).

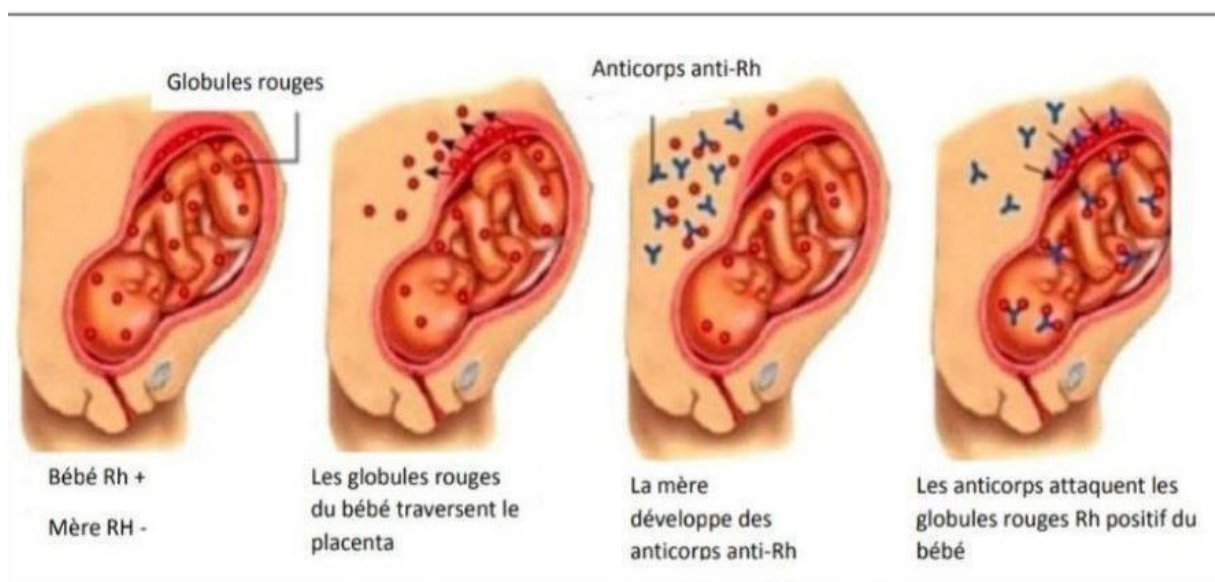


Figure 5. Incompatibilité Rhésus (Anonyme 1).

3.1.1.1.2 Incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO

L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires (**Lehlmi et al., 2020**). Ils s'observent chez des nouveau-nés de groupe A ou B lorsque la mère est de groupe O.

Toute femme du groupe O (donneur universel) possède d'anticorps anti A et anti B (agglutinines régulières) qui peuvent traverser le placenta et provoquer une hémolyse chez le fœtus (**Figure 6**).

L'ictère est précoce il apparaît avant 24-48 heures. La manifestation clinique en période néonatale est dominée par un ictère souvent modéré, mais parfois sévère pouvant exposer au

risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique et de séquelles neurologiques (Lehlimi et al., 2020).

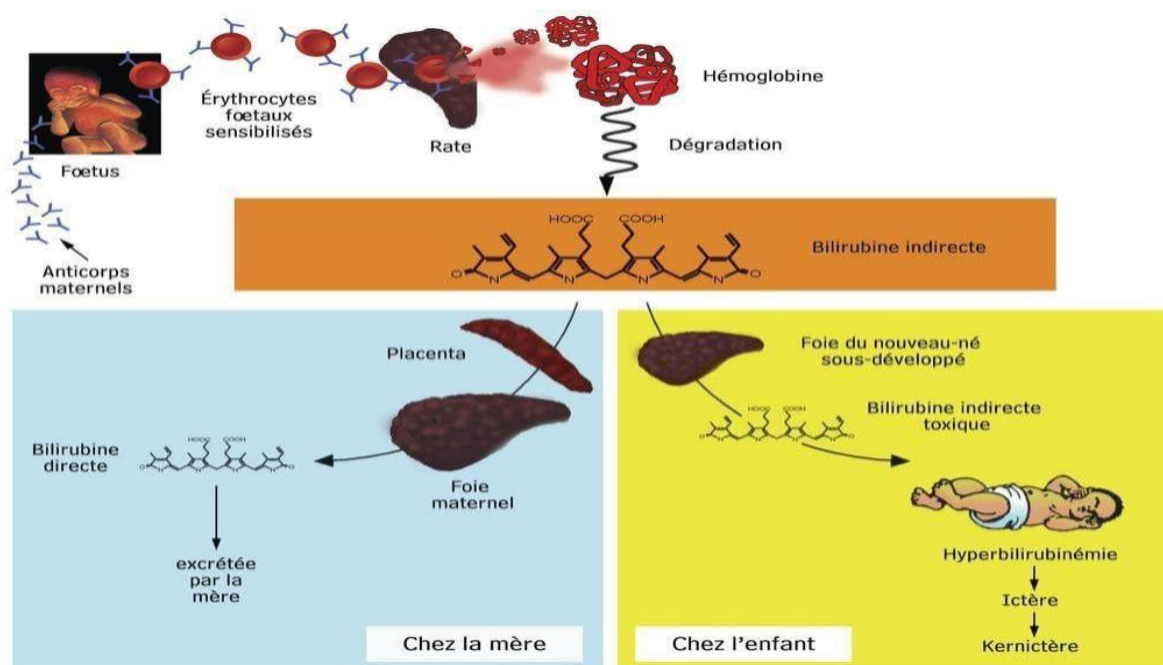


Figure 6. Mécanisme de l'ictère néonatal par incompatibilité foeto-maternelle (Lacambra, 2014)

3.1.1.2 Anémie hémolytique

3.1.1.2.1 Anémie hémolytique auto-immune

L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est la situation pathologique provoquée par la fixation d'anticorps, dirigés contre des "auto antigènes" exprimés à la surface des globules rouges, et responsables de leur destruction prématurée provoquant ainsi une anémie plus ou moins sévère. Ces anticorps sont révélés par la pratique du test de Coombs (Philippe, 2007).

3.1.1.2.2 Anémies hémolytiques constitutionnelles

Les anémies hémolytiques non-immunes constitutionnelles peuvent être regroupées en trois grandes classes: les hémoglobinopathies, les anomalies de membrane du globule rouge et les enzymopathies. Quelle qu'en soit l'étiologie, il en résulte une fragilité pathologique du globule rouge, responsable du syndrome anémique et des manifestations hémolytiques (Chiche et Caulier, 2018).

- **Les anomalies de la membrane :** Parmi les examens biologiques permettant de mettre en évidence une pathologie constitutionnelle du globule rouge, L'étude de la morphologie des hématies sur frottis sanguin est une étape primordiale dans la démarche diagnostique. Les

anomalies sont multiples, intéressant la taille, la teinte et la forme. Les anomalies de taille et de teinte orientent principalement vers un trouble de production par anomalie de la synthèse de l'hémoglobine ou des acides nucléiques. Interprétation des anomalies de forme est plus délicate car un certain nombre d'entre elles ne sont pas spécifiques d'une pathologie constitutionnelle donnée et sont également retrouvées en pathologie acquise. Les différentes anomalies sont décrites et répertoriées en précisant les pathologies auxquelles elles se rattachent (**Fenneteau et Maier-Redelsperger, 2000**).

- **Anémie sphérocytaire de Minkowski-Chauffard**

Cette anomalie congénitale et héréditaire est caractérisée par une sphérocytose et une fragilité osmotique des globules rouges .L'anémie hémolytique disparaît généralement après une splénectomie, la rate joue un rôle dans la destruction des sphérocytoses. Cependant, les globules rouges normaux transformés en sphérocytoses (par chauffage) ne sont pas lysés par la rate. Une anomalie métabolique est probablement responsable de la destruction accélérée (**Da Costa, 2011**)(Figure 7).

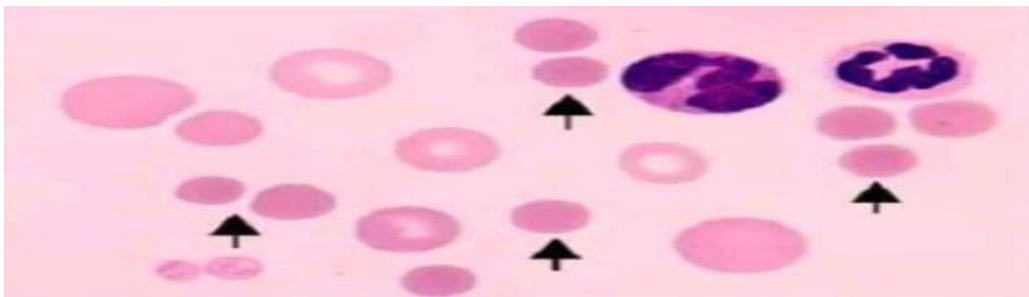


Figure 7. Frottis sanguin montrant la présence de sphérocytes (**Ben houmich, 2017**).

- **Elliptocytose héréditaire (ovalocytose):** C'est une condition caractérisée par la présence d'un pourcentage élevé (70 à 90%) d'érythrocytes à forme ellipsoïde. Dans 12% des cas, il existe une anémie hémolytique. La maladie est héréditaire à dominance incomplète (**Da Costa, 2011**).

• **Hémoglobinopathies :** C'est une maladie relative à l'hémoglobine, généralement de nature héréditaire (**Wainsten, 2009**). Elle n'entraîne que très rarement des troubles en période néonatal. Chaque molécule d'hémoglobine est composée, entre autres, de quatre chaînes polypeptidiques, identiques deux à deux. L'anomalie porte sur ces chaînes, elle peut être quantitative (thalassémie) ou qualitative (drépanocytose). Elle est due à une mutation ponctuelle d'un gène codant une chaîne (**Da Costa, 2011**).

• Enzymopathies

Hémolyse par déficit enzymatique érythrocytaire :

- **Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase:** C'est l'enzymopathie humaine la plus fréquente, qui touche plus de 400 millions de sujets à travers le monde. Ce déficit enzymatique est lié à la mutation du gène G6PD, entraînant une diminution variable de l'activité de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (Uyoga et al., 2015), pouvant provoquer une crise hémolytique entre le 4 et le 10 jour de vie. Dans ce cas la prise en charge doit être urgente car il existe un risque d'ictère nucléaire (Maisels et al., 2009). Le gène codant pour la G6PD est situé sur le chromosome X. cette affection touche beaucoup plus les garçons. Mais il existe des atteintes également chez les filles, même si cela est plus rare (Algure et al., 2012). Le glucose-6-phosphate déshydrogénase est une enzyme qui permet le contrôle du stress oxydatif. Le G6PD permet la première réaction de la voie des pentoses phosphates. Elle catalyse la transformation du glucose-6-phosphate en 6-phosphogluconolactone. Parallèlement, cette réaction réduit le nicotinamide adenine di nucléotide phosphate (NADP) en NADPH, agent antioxydant qui permet à l'érythrocyte de faire face aux agressions oxydatives (toxiques, infectieuses...) (Philip., 2005).

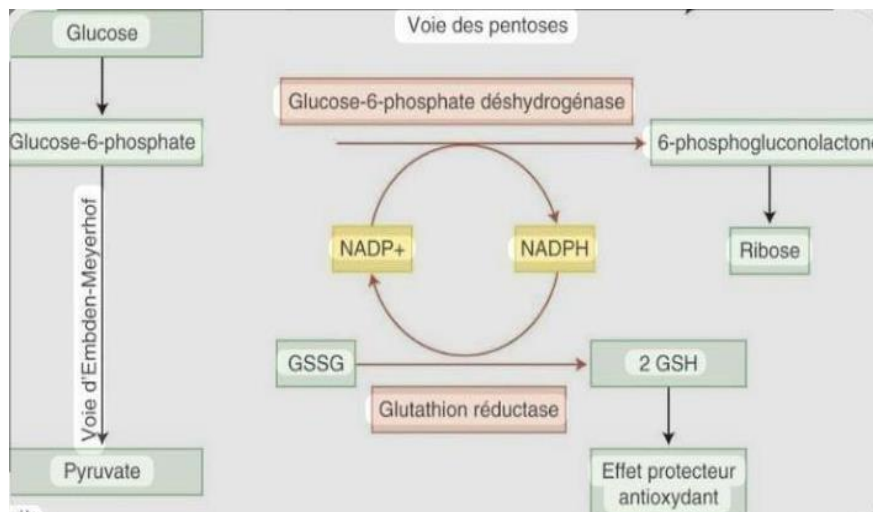


Figure 8. Métabolisme du glucose -6-phosphate déshydrogénase (Wajcman et Moradkhani, 2011).

Cette voie permet la production de NADPH, une coenzyme qui permet la destruction de peroxyde d'hydrogène, un oxydant qui est très toxique pour la cellule. Le globule rouge est très exposé à ces radicaux oxydants. De plus, la voie des pentoses phosphates est la seule voie de production des NADPH chez les globules rouges (Algur et al., 2012) (Figure 8) .

- **Déficit en pyruvate kinase (PK):** Le déficit en PK est la plus fréquente des enzymopathies affectant les métabolismes générateurs l'adénosine triphosphate (ATP), perturbe la glycolyse aérobie dans les globules rouges, entraînant une diminution du taux d'ATP. Les hématies deviennent rigides et sont détruites prématurément dans la rate. Et peut être trouvée partout dans le monde avec une plus grande fréquence en Europe du Nord. Lié à des mutations du gène PKLR, il entraîne un manque d'énergie (ATP) dans les hématies. Le mode de transmission est autosomique récessif. Les nouveau-nés atteints sont généralement des hétérozygotes composés avec deux allèles mutés et peut présenter une anémie d'intensité variable accompagnée d'un ictère nécessitant parfois une exsanguino-transfusion (**Pashapour et al., 2007**).

3.1.2 Ictères non hémolytiques

3.1.2.1 Ictère simple (physiologique)

L'ictère simple est le plus fréquent des ictères précoces. Il s'observe chez 30 à 50% des enfants normaux. D'intensité modérée, il apparaît au 2ème ou 3ème jour de vie et reste parfaitement isolé. Il disparaît vers le 5 ou 6ème jour de vie (**Sbai, 2019**) reste nu (sans hépatosplénomégalie, sans anémie et signes infectieux) (**Naudin et Grumbach, 2000**).

L'ictère ne persiste pas plus d'une semaine et ne dépasse pas 146 mg/l. sa disparition s'annonce par la coloration des urines, qui, initialement claires, commencent alors à colorer le linge. (**Naudin et Grumbach, 2000**). Cet ictère est fréquent, surtout chez les prématurés mais en général peu intense. Il est dû essentiellement aux facteurs suivants:

La destruction rapide des globules rouges qui ont une demi-vie plus courte chez le nouveau-né, et le déficit transitoire de la glucuronyl-transférase. L'immaturité du foie et le taux faible d'albumine chez le nouveau-né. L'augmentation du cycle entero-hépatique de la bilirubine (**Perelman et al., 1985**).

3.1.2.2 Ictère de lait maternel

Il s'observe chez un faible pourcentage d'enfants allaités. Il s'agit d'un ictère nu, sans hépatosplénomégalie chez un enfant non infecté, sans anémie et dont l'état général est excellent (**Weber, 1994**). Il peut être lié à une hyperproduction de la bilirubine et au déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine. Une lipase contenue dans certains laits maternels, hydrolyse les triglycérides; les acides gras libérés agissent comme inhibiteurs compétitifs de la bilirubine au niveau de la glucuronyl transférase.

Il apparaît vers le 5 ou 6ème jour de vie ou fait suite à l'ictère simple, il est modéré et isolé. Il persiste plusieurs semaines, tant que l'enfant est allaité, Il disparaît en quelques jours si l'allaitement est interrompu. Il est totalement bénin et ne nécessite aucune mesure thérapeutique, une fois le diagnostic posé avec certitude. Il semble d'autant plus fréquent que la mère a eu une montée laiteuse précoce et abondante. Ce type d'ictère disparaît également quand le lait de la maman est chauffé à 60°C. Il s'agit d'un ictère bénin. Ces nouveau-nés sont jaunes tant que dure l'allaitement maternel. Ce type d'ictère ne présente aucun risque et ne doit faire en aucun cas d'arrêter l'allaitement maternel (Naudine et Grumbach, 2000).

3.1.2.3 Ictères par déficit permanent de la glucurono- conjugaison de la bilirubine

3.1.2.3.1 Maladie de Crigler-Najjar

Cette maladie correspond à une aggravation importante d'un trouble appelé glucuro-conjugaison, qui est normalement un mécanisme permettant à l'organisme d'éliminer la bilirubine. Dans ce cas, ce processus est absent ou fortement altéré à cause d'un défaut spécifique d'une enzyme appelée glucuronyl-transférase. C'est une maladie très rare, qui touche environ un enfant sur un million, et qui se transmet selon un mode autosomique récessif.

Ce syndrome est lié à des mutations du gène responsable de la production de cette enzyme. Il se manifeste dès la naissance par un ictère (jaunisse) précoce et très intense, nécessitant souvent une ou plusieurs exsanguino-transfusions. Le risque de complications graves, notamment l'ictère nucléaire, est très élevé. Par la suite, la survie des enfants repose principalement sur la photothérapie.

On distingue deux formes principales de cette maladie :

- **Le syndrome de Crigler-Najjar de type I :** Il s'agit d'une forme rare et sévère, transmise sur le mode autosomique récessif, caractérisée par une absence totale de l'enzyme glucuronyl-transférase. Cette forme est généralement mortelle durant les premiers mois de vie.
- **Le syndrome de Crigler-Najjar de type II :** Cette forme est moins grave et correspond à un déficit partiel de l'enzyme. Elle est considérée comme relativement bénigne. Dans ce cas, la bilirubine conjuguée est principalement sous forme de monoglucuronide.

3.1.2.3.2 Maladie de Gilbert

Est une affection hépatique génétique bénigne, fréquente 3 à 10 % de la population, caractérisée par déficit partiel en glucuronyl-transférase hépatique, est une affection fréquente à

transmission autosomique dominante. Elle est souvent découverte à l'occasion d'un subictère conjonctival associé à une bilirubine indirecte élevée (**Valdigué, 2000**). L'augmentation de la bilirubinémie après un jeûne prolongé est une caractéristique du syndrome de Gilbert (**Denis, 1994**).

3.1.2.4. Ictère de l'hypothyroïdie

L'ictère néonatal prolongé à bilirubine non conjuguée est une des manifestations cliniques de l'hypothyroïdie congénitale, on doit la rechercher systématiquement devant tout ictère nu persistant au delà du 14 jour de vie. Les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires à la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase. Elle est dépistée de manière systématique au 3ème jour de vie chez tous les nouveau-nés. L'ictère y est rarement isolé (hypotonie, bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit sont souvent associés) et disparaît rapidement avec l'instauration du traitement hormonal substitutif (**Valdigué, 2000**).

3.1.2.5. Infection urinaire

La présence d'une hyperbilirubinémie indirecte comme seul signe d'une infection néonatale reste rare. Lorsqu'une infection est associée à une hyperbilirubinémie, cela ne permet pas d'affirmer que l'infection en est la cause directe. En revanche, si un ictère réapparaît tardivement chez un nouveau-né présentant des signes évocateurs d'infection, il est nécessaire de rechercher un sepsis ou une infection urinaire.

En particulier, une infection à *Escherichia coli* doit être envisagée, ce qui justifie la réalisation quasi systématique d'un examen cyto bactériologique des urines lorsque l'ictère est intense ou prolongé (**Hulzebos et al., 2008**).

3.2 Ictère à bilirubine conjuguée directe

3.2.1 Cholestase néonatale

La cholestase correspond à un trouble de la sécrétion hépatique des acides biliaires. Chez le nouveau-né et le nourrisson, elle se manifeste généralement par un ictère, tandis que le prurit n'apparaît que plus tard, en général entre 4 et 6 mois.

Lorsqu'une cholestase est suspectée chez un nouveau-né ictérique présentant un foie augmenté de volume, des selles décolorées et des urines foncées, il est essentiel d'évoquer en priorité une atresie des voies biliaires extra-hépatiques. Cette situation constitue une urgence chirurgicale.

Les cholestases néonatales se répartissent en deux grands groupes : les formes extra-hépatiques et intra-hépatiques (**Bernard, 1998**).

3.2.1.1 Cholestases extra-hépatiques

a) Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques

Il s'agit de la cause principale de cholestase néonatale. Bien qu'elle puisse également toucher les voies biliaires intra-hépatiques, elle est classiquement considérée comme une atteinte extra-hépatique.

Elle concerne le plus souvent un nouveau-né à terme, de poids normal, qui développe quelques jours après la naissance un ictère cholestatique. Le tableau clinique associe un foie augmenté de volume et ferme, des selles décolorées et des urines foncées.

Le pronostic dépend fortement de la précocité du diagnostic et de la prise en charge. Le traitement est une véritable urgence chirurgicale : l'intervention de Kasai, qui consiste à relier une anse jéjunale au hile hépatique afin de restaurer l'écoulement de la bile, n'est efficace que si elle est réalisée avant la sixième semaine de vie. En cas de retard ou d'échec, l'évolution se fait vers la cirrhose, dont le seul traitement reste alors la transplantation hépatique (**Bernard, 1998**).

b) Autres anomalies des voies biliaires

D'autres atteintes peuvent également être observées en période néonatale, avec un pronostic généralement plus favorable. Elles incluent notamment les kystes des voies biliaires, les calculs biliaires, les perforations des voies biliaires et les sténoses congénitales des canaux hépatiques (**Bosma et al., 1995**).

3.2.1.2 Cholestase intra-hépatique

La cholestase intra-hépatique résulte d'un trouble du fonctionnement hépatique, souvent lié à une inflammation cellulaire ou à une tumeur. Contrairement à une obstruction mécanique complète, le métabolisme hépatique reste globalement normal, mais l'excrétion de la bile est perturbée par des canalicules partiellement obstrués ou déformés par les altérations cellulaires (**Charrel, 1991**).

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués :

- soit un défaut de la cellule hépatique, qui n'arrive pas à excréter correctement la bilirubine conjuguée par son pôle biliaire.

- soit une anomalie de la production ou du transport de la bilirubine conjuguée liée à une atteinte cellulaire, notamment par perturbation du cytosquelette (**Obraska et al., 1973**).

3.3 Ictère à bilirubine mixte

3.3.1 Syndrome de Dubin-Johnson

Le syndrome de Dubin-Johnson est une maladie génétique rare qui cause une hyperbilirubinémie conjuguée modérée. Il est de transmission autosomique récessive, lié à des mutations homozygotes du gène codant pour MRP2, une protéine transporteur constituant la membrane apical des hépatocytes ATP-dépendant qui relie le flux des glucuronides de la bilirubine et autres anions organiques conjugués de l'hépatocyte vers la bile. Elle se traduit par l'existence d'un ictère en général modéré qui se manifeste plutôt à l'âge adulte, mais il est possible que cela se manifeste durant la période néonatale (**Hasosah et al., 2022**). La bilirubinémie se situe entre 30 et 70 $\mu\text{mol/L}$; mais peut s'élever jusqu'à 350 $\mu\text{mol/L}$. Plus de la moitié de la bilirubinémie est représenté par la forme conjuguée. (**Perry et Labrune, 2023**)

3.3.2 Syndrome de Rotor

Le syndrome de rotor s'apparente au syndrome de Dubin-Johnson sauf que les hépatocytes ne contiennent pas de pigments et que l'élimination des opacifiants biliaire est normale. (**Denis, 1994**). Il s'agit d'une hyperbilirubinémie modérée entre 30-70 $\mu\text{mol/L}$. avec des fluctuations qui peuvent s'accompagner de taux atteignant 280 $\mu\text{mol/L}$. cette hyperbilirubinémie est à prédominance conjuguée et reste isolée, sans symptômes d'accompagnement, sans signe de cholestase ni clinique ni biologique. Quelques nuances semblent séparer cette entité de ce qui est observé au cours de la maladie de Dubin-Johnson: la cholécystographie, par voie orale permet d'opacifier la vésicule biliaire et la fréquence de cette situation semble beaucoup plus rare que celle de la maladie de Dubin-Johnson (**Perry et Labrune, 2023**).

4. Facteurs de risque de sévérité de l'ictère

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

- ✓ L'âge gestationnel <38 SA un terme inférieur à 38 SA augmente le risque d'hyperbilirubinémie parce que le système hépatique est moins mûre.
- ✓ Un antécédent familial de maladie hémolytique (Minkowski Chauffard par exemple).
- ✓ Un antécédent d'ictère traité par photothérapie dans la fratrie.

- ✓ Des origines familiales des Antilles, d'Afrique ou d'Asie, population touchée par le déficit en G6PD (chez les parents et les grands-parents).
- ✓ L'ictère précoce (avant 24 heures de vie), il est pathologique.
- ✓ L'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (ABO ou autres) ou la présence d'agglutinines irrégulières maternelles lors de 3ème trimestre de grossesse,
- ✓ Une bosse séro-sanguine, des ecchymoses ou des hématomes (comme un céphalhématome).
- ✓ Un allaitement maternel exclusif et inefficace ou une perte de poids supérieure à 8% du poids de naissance (**Labrune, 1998**)(**Cortey, 2018**).

Nous avons également identifié d'autres facteurs, non inclus dans cette liste, mais pouvant justifier une surveillance particulière. Il existe notamment une association entre la macrosomie (définie par un poids supérieur au 90^e percentile) et l'hyperbilirubinémie. En effet, un nouveau-né macrosome peut présenter une polyglobulie liée à une augmentation de l'érythropoïèse. Cette élévation du taux d'hémoglobine entraîne alors, lors de sa dégradation, une production accrue de bilirubine, pouvant conduire à une hyperbilirubinémie (**Kc et al., 2015**).

5. Symptômes de l'ictère néonatal

Les symptômes devant faire suspecter un ictère pathologique sont les suivants :

- ✓ Une survenue précoce dans les 24 premières heures de vie.
- ✓ Une survenue chez un nouveau-né âgé de plus de 2 semaines.
- ✓ Une léthargie.
- ✓ Une alimentation insuffisante.
- ✓ Une irritabilité.
- ✓ Une respiration difficile.
- ✓ La fièvre.
- ✓ Signes d'hémolyse: syndrome anémique, splénomégalie
- ✓ Et signes de cholestase: hépatomégalie, selles décolorées, urines foncées (**Kemper et al., 2022**).

Chapitre III :

Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire)

Chapitre III : Encéphalopathie bilirubinique (ictère nucléaire)

1. Ictère nucléaire

L'ictère nucléaire constitue le risque majeur des hyper-bilirubinémies néonatales. En moyenne, 40% de la bilirubine dans le sang est liée à l'albumine. La fraction de bilirubine qui est à la fois non conjuguée et non liée à l'albumine est toxique pour le cerveau en effet, étant liposoluble, elle traverse librement la barrière hémato-encéphalique et se dépose sur les noyaux gris centraux du cerveau induisant une nécrose cellulaire. On parle d'encéphalopathie bilirubinémique et au stade fixé d'ictère nucléaire ou Kernictère (**Labrune et al., 2010**).

S'ils ne meurent pas dans la première ou deuxième semaine de la vie, les nouveau nés atteints d'ictère nucléaire présentent des séquelles neurologiques permanentes sur les plans moteurs, sensoriels et intellectuels. Chez le nouveau-né à terme, l'ictère nucléaire apparaît à un taux de bilirubine supérieure à 340 $\mu\text{mol/L}$ (20 mg/dl). Chez le prématuré, un taux aussi bas que 170 $\mu\text{mol/L}$ (10 mg/dl) peuvent être dommageable (**Denis, 1994**).

2. Manifestations cliniques de l'encéphalopathie bilirubinique

2.1. Encéphalopathie aiguë à la bilirubine

L'encéphalopathie aiguë à la bilirubine est due à une toxicité neurologique aiguë, et se manifeste au cours de la première semaine de vie. Son évolution est marquée par trois phases distinctes (**Van Praagh, 1961**). Au cours de la première phase, le nouveau-né devient hypotonique, léthargique, avec une diminution du réflexe de succion.

La deuxième phase est marquée par une hypertonie avec un opisthotonos et un rétrocolis, une fièvre souvent élevée, un cri strident et des épisodes de somnolence. Dans certains cas, on peut voir apparaître un refus alimentaire, des apnées, une stupeur voir un coma et une évolution vers le décès (**Johnson et al., 2002**).

La troisième phase débute à la fin de la première semaine et est définie par une diminution voir une disparition de l'hypertonie. Les enfants ayant présenté une hypertonie au cours de la deuxième phase développent quasi systématiquement une encéphalopathie chronique à la bilirubine (**Van Praagh, 1961**).

Concernant les enfants qui n'ont présenté aucun signe clinique lors d'une hyperbilirubinémie (HB) sévère, les études sont contradictoires quant à la possibilité de développer une encéphalopathie chronique à la bilirubine (**Johnston et al., 1967**)

2.2 Kernictère (encéphalopathie chronique à la bilirubine)

Au cours de la première année de vie, les enfants atteints d'encéphalopathie chronique à la bilirubine ont des difficultés alimentaires, un cri strident, une hypotonie, des réflexes ostéo-tendineux vifs. Ils restent hypotoniques pendant plusieurs années, et développent un retard des acquisitions motrices (**Watchoko et Lin, 2010**).

Les symptômes classiques de cette encéphalopathie apparaissent après 1 an et comprennent une infirmité motrice cérébrale athétosique (**Figure 9**), une dystonie, une surdité, des troubles de l'oculomotricité, une dysplasie de l'émail dentaire et un retard mental (**Avery et al., 2005**).

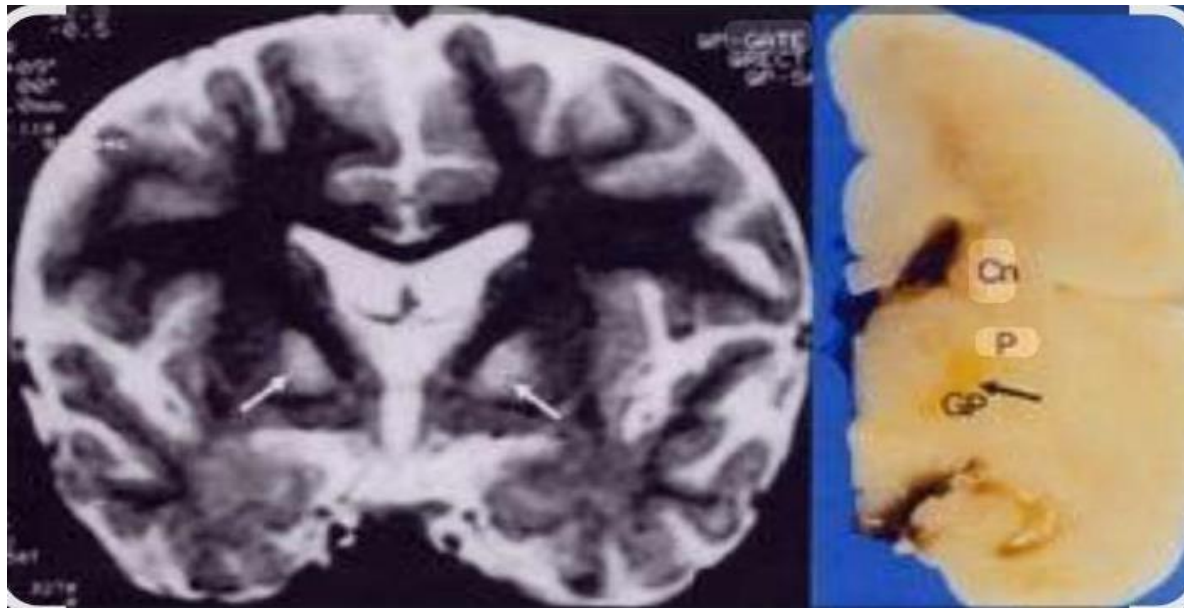


Figure 9. Atteinte des noyaux gris centraux sur coupe IRM et anatomique (**Cortey, 2012**).

3. Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine

La toxicité neurologique de la bilirubine, substance potentiellement mortelle, est décrite depuis la fin du XIXème siècle. En situation physiologique, il existe un taux de bilirubine intracellulaire bas. Mais en cas d'augmentation de sa biodisponibilité la bilirubine exerce sa toxicité en altérant certaines fonctions vitales de la cellule aboutissant à une apoptose ou une nécrose cellulaire (**Garcia et Nager, 2002**).

3.1. Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau

Lors d'une HB, la bilirubine diffuse dans le cerveau mais sa concentration dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) et au niveau des cellules cérébrales est limitée par un retour actif de la bilirubine vers le plasma grâce à des protéines spécifiques de transport. Ces mécanismes en situation physiologique protègent le cerveau de l'HB. Cependant dans certaines situations, ils sont dépassés (**Ostrow et al., 2003**).

Une analyse génétique des protéines de transport a été menée par **Huang et al (2004)**, qui ont mis en évidence différents variantes géniques de ces protéines. Cela peut expliquer en partie la susceptibilité interindividuelle à la bilirubine. L'inhibition de ces protéines par des médicaments est aussi possible. En effet, la ceftriaxone, l'erytromycine, la rifampicine, le verapamil et le propranolol ont été identifiés comme inhibant l'action des glycoprotéines-P provoquant une augmentation des concentrations intracérébrales de bilirubine (**Hanko et al., 2003**).

3.2. Concept de la bilirubine libre

Chez un nouveau-né malade, la capacité de liaison de l'albumine est plus basse que chez un nouveau-né sain, et le taux d'albumine plasmatique est souvent plus bas, il en résulte une capacité de liaison beaucoup plus faible (**Cashor, 1980**). D'autres facteurs tels que l'administration d'acides gras, le pH, l'administration de certains médicaments ont été incriminés dans les mécanismes de liaison de la bilirubine à l'albumine. (**Wennberg, 1991**). Certains médicaments ayant une forte affinité pour l'albumine peuvent entrer en compétition avec le site de fixation de la bilirubine à l'albumine.

Robertson et al (1991) ont étudié les effets de nombreux médicaments utilisés en néonatalogie sur le déplacement de la bilirubine liée à l'albumine. Les médicaments considérés comme dangereux sont ceux qui augmentent de plus de 20% la concentration de bilirubine libre. La liste de ces médicaments comprend plusieurs antibiotiques de la famille des bêta-lactamines dont la ceftriaxone qui est remplacée en pratique par le cefotaxime, et d'autres antibiotiques de la famille des sulfamides qui sont peu utilisés en néonatalogie (**Robertson et al., 1991**).

3.3. Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité

La bilirubine libre a un effet toxique direct sur le système nerveux et interfère avec différentes fonctions vitales de la cellule.

Tout d'abord, elle est à l'origine d'une altération de la régulation des flux calciques qui provoquent un œdème cellulaire et une accumulation intracellulaire de calcium, mais aussi de

sodium et de chlore qui peuvent déclencher les mécanismes d'apoptose ou provoquer une nécrose cellulaire (Ahlfors, 1994).

4. Facteurs de risques et aggravants

Des situations particulières peuvent aggraver le risque d'hyper bilirubinémie à la période néonatale qui représente un danger pour le cerveau des nouveau-nés car elle peut entraîner une encéphalopathie hyperbilirubinémique qui est à l'origine de l'ictère nucléaire.

4.1 Facteurs qui augmentent le taux de bilirubine libre dans le sang

La liaison albumine bilirubine est défavorablement influencée par certains facteurs. De nombreuses substances interfèrent dans cette liaison par un mécanisme de compétition avec la bilirubine au niveau de son site de fixation sur l'albumine dont : les acides gras libres (qui augmentent en cas d'hypothermie), Certains diurétiques (comme le furosémide), des anticonvulsivants (dont le diazépam) et divers antibiotiques, qui ont une forte affinité pour l'albumine (Naderi et al., 2009).

4.2 Facteurs qui altèrent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique

Dans les circonstances normales seule la bilirubine non liée à l'albumine pénètre dans le cerveau. Par contre, quand la barrière hemo-encéphalique est altérée, aussi bien l'albumine que la bilirubine libre pénètrent dans le cerveau.

Hypoxie, l'hypercapnie et l'hyperosmolarité et les variations brutales de la pression artérielle ouvrent la barrière hémato-encéphalique par fragilisation des jonctions serrées qui augmentent la perméabilité capillaire et augmentent le dépôt de bilirubine et d'albumine au niveau du cerveau.

Des études réalisées chez les nouveaux nés ont montré que la barrière hémato-encéphalique est plus perméable à la bilirubine chez particulièrement les nouveaux nés âgés de moins 14 jours de vie (Naderi et al., 2009).

4.3 Facteurs de neuro-toxicité de la bilirubine selon l'étiologie de l'ictère

Ces facteurs englobent la concentration de bilirubine dans le sang, la durée de l'exposition du cerveau à l'hyper bilirubinémie, l'hémolyse et la prématurité.

L'hémolyse : L'hémolyse, notamment en cas d'incompatibilité Rhésus, ABO et déficit en G6PD, est un risque important d'apparition d'ictère nucléaire. Ainsi, chez le nouveau-né à terme le risque est à 200mg/l de bilirubine indirecte en cas d'incompatibilité Rhésus, alors que chez

le nouveau-né à terme sans hémolyse le risque existe à partir de 250 mg/l de bilirubine indirecte. En effet, les experts recommandent de traiter d'une manière plus agressive les nouveau-nés qui ont une hyper bilirubinémie due à une hémolyse (**Garcia et Nager, 2002**).

La concentration de bilirubine dans le sang : L'incidence varie selon le taux de bilirubine sanguine. Le risque d'ictère nucléaire commence à un taux de bilirubine indirecte > à 180 mg/l chez le nouveau-né à terme (**Cashor et Stern, 1982**).

La durée de l'hyper bilirubinémie : Une étude réalisée sur des nouveaux nés qui avaient une hémolyse ou qui étaient nés prématurément a montré que les nouveaux nés exposés à une hyper bilirubinémie indirecte supérieur à 200 mg/l pendant 6 heures avaient un risque d'atteinte neurologique de 2,3%, ce risque était de 18,7% quand l'exposition était de 6 à 11 heure, et de 26% quand cette exposition était de 12 heures et plus.

La prématurité : Les prématurés ont un risque plus grand de développer un ictère nucléaire ou une encéphalopathie hyperbilirubinémique que les nouveau-nés à terme exposés au même niveau de bilirubinémie.

Autres facteurs de risque d'ictère nucléaire: Les autres facteurs à risque comptent l'acidose diminue l'affinité de liaison entre l'albumine et la bilirubine, le sepsis et l'hypoalbuminémie, l'asphyxie, l'hypercapnie, l'infection (surtout la méningite), hypothermie, hypoglycémie, et la perfusion de solutions hyperosmolaires (**Huang et al., 2004**).

5. Diagnostic d'ictère

5.1 Diagnostic clinique

Le diagnostic est généralement évident lors d'un examen complet pour le nouveau-né dès les premiers jours de vie à la maternité ou lors des premières consultations systématiques de suivi. Le nouveau-né doit être complètement déshabillé et observé à la lumière naturelle. La coloration ictérique s'étend dans le sens céphalo-caudal, l'atteinte de la plante du pied témoignant de son intensité. Chez les nouveau-nés à peau noire, le dépistage est plus difficile et l'étude de la conjonctive est donc très informative.

La coloration cutanée de la bilirubine peut être utilisée comme guide clinique du niveau de jaunisse. Un guide approximatif pour le niveau de coloration cutanée avec le niveau de bilirubine est inclus dans le (**tableau 1**) (**Agrawal et al., 2001**).

Tableau 1. Guide de la coloration cutanée avec le niveau de la bilirubine (Agrawal et al., 2001).

Zone du corps	Niveau de bilirubine
Visage	4-6 mg/dl
Poitrine, haut de l'abdomen	8-10 mg/dl
Bas-ventre, cuisses	12-14 mg/dl
Bras, bas des jambes	15-18 mg/dl
Paumes, semelles	15-20 mg/dl

La détection clinique de l'ictère néonatal par l'inspection n'est pas suffisamment sensible. Son intensité et sa sévérité sont parfois sous-estimées par l'examen. Un dépistage systématique à la maternité est assuré par un bilirubinomètre transcutané (**Figure 10**). Cet appareil, appliqué sur le font et le sternum du nouveau-né, évalue par mesure optique la concentration de bilirubine total.

Les BTC (bilirubinomètre transcutané) sont des réflectomètres qui mesurent le taux de bilirubine total à partir de lumière réfléchiée. Cette dernière est modifiée car certaines longueurs d'ondes sont retenues par certains autres pigments présents dans la peau (comme l'hémoglobine). Cette lumière est ensuite séparée dans ses composantes, grâce à un miroir dichroïque permettant de mesurer la quantité de lumière retenue par la bilirubine. La mesure est finalement transformée en index numérique.

Cette technique aide au dépistage des nouveau-nés devant bénéficier d'un dosage de la bilirubine sanguine totale (BTS), mais elle ne peut en aucun cas être utilisée directement pour des décisions thérapeutiques (**Bosschaart et al., 2012**).

**Figure 10.** Bilirubinomètre transcutané (Saloojee, 2024).

Après avoir posé le diagnostic d'ictère, un interrogatoire rigoureux et un examen clinique minutieux doivent impérativement être faits afin d'éliminer les urgences (**Mutombo et al., 2014**).

Un examen complet avec palpation du foie à la recherche d'une hépatomegalie est ensuite réalisé. Un examen de la couleur des selles et des urines est essentiel pour éliminer le diagnostic de cholestase. Des signes d'infection, d'hémolyse (pâleur), des signes d'atteinte neurologique doivent être pris en considération.

5.2 Diagnostic biologique de l'hyper bilirubinémie

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

- Devant une estimation élevée du taux de bilirubine au bilirubinomètre transcutané (**Tableau 2**) (**Tatopoulos et al., 2010**).
- Antécédents familiaux de maladie hémolytique.
- Antécédent d'ictère traité par photothérapie dans la fratrie.
- Age gestationnel <38 SA.
- Situation d'incompatibilité ABO ou autres (rhésus, sous-groupes) ou recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) maternelles positives dans le dernier trimestre de grossesse.
- Ictère apparu dans les 24 premières heures de vie.
- Bosse sero-sanguine ou hématomes.
- Et si une sortie précoce de la maternité est envisagée.

Table 2. Indications d'une évaluation biologique de l'ictère chez le nouveau-né à terme ou près du terme en fonction de l'estimation du taux de bilirubine par le bilirubinomètre transcutané (BTC) (**Tatopoulos et al., 2010**).

Age (heures)	Estimation en $\mu\text{mol/l}$	Estimation en mg/l
12	≥ 100	≥ 60
18	≥ 120	≥ 70
24	≥ 140	≥ 80
30	≥ 160	≥ 95
36	≥ 180	≥ 105
42	≥ 200	≥ 120
48	≥ 220	≥ 130
>48	≥ 240	≥ 140

Bilan systématique à réaliser devant tout ictère pathologique

- ✓ Taux de bilirubine sanguine totale et directe.
- ✓ Groupage ABO et Rhésus de la mère et de l'enfant.
- ✓ Test de Coombs direct.
- ✓ FNS et frottis sanguin pour la morphologie des globules rouges, taux de réticulocytes.
- ✓ Glucose-6-phosphate déshydrogénase selon origine ethnique ou géographique, ou si faible réponse à la photothérapie.
- ✓ Si facteurs de risque infectieux réaliser hémoculture, étude cyto bactériologique des urines, ponction lombaire, CRP.

5.2.1 Bilirubine plasmatique

Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour diagnostiquer l'ictère et sa sévérité et sur lequel repose la décision thérapeutique. Il se base sur le dosage de la bilirubine et ses composants (bilirubine totale, directe et indirecte) au laboratoire par la méthode de diazotation. Le sérum prélevé doit être conservé de la lumière jusqu'au dosage. Le dosage de bilirubine standard ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine. Le prélèvement sanguin peut se faire au niveau de la veine et l'échantillon capillaire est également valable.

Une hyperbilirubinémie libre pathologique est déclarée lorsque le taux est supérieur à 10% du poids du corps pour un nouveau-né de poids à la naissance supérieur à 2 kg 500 et supérieur à 250 mmol/l pour un nouveau-né de poids à la naissance supérieur à 2 kg 500.

A côté du dosage du taux total de la bilirubine, celui de la bilirubine non liée à l'albumine peut être réalisé par une technique à l'acide sulfanilique (**Gourley, 2002**).

5.2.2 Test de Coombs**-Principe du test de COOMBS**

Certains anticorps anti-hématies sont non agglutinants dans les conditions habituelles des réactions d'agglutination. Ils peuvent être mis en évidence grâce au test de Coombs. La recherche d'une incompatibilité fœto-maternelle dans le système Rhésus constitue un exemple classique d'utilisation de ces tests. Deux techniques sont alors possibles, selon que le prélèvement a lieu chez le nouveau-né ou chez la femme enceinte Rhésus négatif.

5.2.2.1 Test de Coombs direct

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

Un test de Coombs direct positif (**Figure 11**), en l'absence de traitement anti-D pendant la grossesse oriente vers une incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO ou Rhésus D. 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.

5.2.2.2 Test de Coombs indirect

Il consiste à mettre des globules rouges rhésus positif, en contact avec le sérum de la mère rhésus négatif. Si la mère est immunisée, les globules rouges rhésus positif se chargent en anticorps. La réaction est révélée par une agglutination en présence d'un sérum antiglobuline (Bruel et al., 2000) (Figure 11).

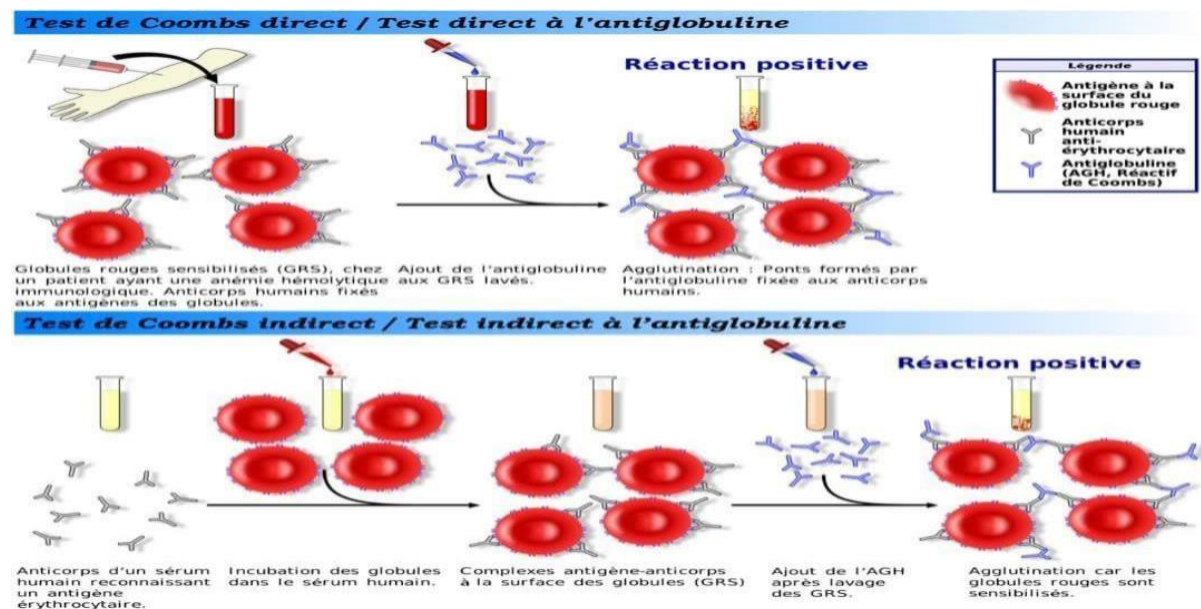


Figure 11. Test de Coombs directe et indirecte (Zarandona et Yazer, 2006)

5.2.3 Hémogramme

L'hémogramme peut orienter le diagnostic vers une origine hémolytique ou infectieuse. L'anémie est considérée comme un indicateur important de l'étiologie hémolytique mais

souvent masquée par l'ictère d'où l'intérêt de réaliser un hémogramme et d'étudier la vitesse de déglobulisation sachant que le taux de l'hémoglobine chez le nouveau-né à terme est de 17 g/dl dans les 48 premières heures de vie et qui diminue progressivement jusqu'à atteindre 12 g/dl à la fin du premier mois.

D'autre part, les autres marqueurs hématologiques comme le taux des leucocytes et des plaquettes peuvent orienter vers une cause infectieuse. On parle d'une hyperleucocytose à partir d'un taux supérieur à 30000/mm³, une leucopénie pour un nombre inférieur à 5000/mm³, et une thrombopénie pour un nombre de plaquettes inférieur à 150000/mm³ (Arsac, 2007).

5.2.4 Frottis sanguin

Il permet d'étudier l'aspect des hématies et la résistance globulaire, ayant un intérêt diagnostique de la sphérocytose héréditaire (présence des sphéricités avec résistance globulaire diminuée). Il permet également de déterminer le taux de réticulocytes (Arsac, 2007).

5.2.5 La protéine C réactive

La CRP est un marqueur d'inflammation ou d'infection, son taux s'élève 6 à 8 heures après le début de l'inflammation avec un pic après 24 à 48 heures puis diminue.

Il oriente le diagnostic étiologique vers l'origine infectieuse, cependant un seul dosage négatif n'élimine jamais le diagnostic d'infection néonatale du fait de dosages très précoces sources de faux négatifs (Hengst, 2003).

Ainsi d'autres examens peuvent être demandés selon le contexte clinique et l'orientation étiologique :

- ✓ La fonction hépatique doit être évalué par le dosage des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, Gamma-GT, Phosphatases alcalines en cas d'ictère à bilirubine conjugué.
- ✓ ECBU: hémoculture ponction lombaire; si signes infectieux évocateurs.
- ✓ Dosage enzymatique (G6PD) et l'électrophorèse de l'hémoglobine en cas d'ictère hémolytique.
- ✓ Bilan thyroïdien en cas d'ictère tardif ou persistant.
- ✓ Albuminémie.

5.2.6 Radiologie

5.2.6.1 Échographie abdominale

L'échographie abdominale est un examen de référence pour l'exploration du foie chez le nouveau-né, en particulier en cas d'ictère cholestatique. Elle permet de préciser la nature et la localisation d'un éventuel obstacle biliaire. Cet examen est particulièrement utile pour éliminer une atresie des voies biliaires extra-hépatiques devant tout ictère à bilirubine conjuguée (Pariente, 2001).

5.2.6.2 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique associée à l'observation des manifestations neurologiques néonatales, est la principale méthode utilisée pour évaluer et diagnostiquer cliniquement l'EAP. La base pathologique de ces marqueurs d'imagerie pourrait être liée à la neurotoxicité de la bilirubine, qui induit des réponses astrocytaires et conduit à l'accumulation de bilirubine dans les neurones, endommageant finalement les membranes cellulaires neuronales (Huang et al., 2025).

6. Traitements

6.1 Photothérapie

La photothérapie constitue le traitement de référence de l'ictère néonatal. Elle agit grâce à l'interaction entre la lumière et la bilirubine présente dans la peau, la transformant en composés hydrosolubles (photo-dérivés) directement éliminés dans les selles et les urines. Ce mécanisme permet de contourner l'étape hépatique, encore immature chez le nouveau-né, facilitant ainsi l'élimination de la bilirubine (Dussart et al., 2016).

6.1.1 Principe de la photothérapie

La photothérapie est principalement indiquée dans les ictères à bilirubine libre. L'exposition à une lumière, idéalement dans le spectre bleu (entre 430 et 490 nm), permet de transformer la bilirubine en produits hydrosolubles plus facilement éliminés. La lumière naturelle du jour n'est pas suffisamment intense pour obtenir un effet thérapeutique. Son efficacité dépend de plusieurs facteurs : la longueur d'onde utilisée (lumière bleue ou blanche), l'intensité lumineuse, la surface cutanée exposée, ainsi que la distance entre la source lumineuse et l'enfant. Pour une efficacité optimale, cette distance doit être réduite (généralement inférieure à 50 cm), tout en restant compatible avec le confort et les soins du nourrisson (en pratique entre 20 et 30 cm). Il est également important d'exposer une surface cutanée maximale, tout en protégeant les yeux et la région génitale (Figure 12) (Maisels et McDonagh, 2008).



Figure 12. Mécanisme d'action de la photothérapie (Maisels et Mcdonagh, 2008).

6.1.2 Méthodes de photothérapie

6.1.2.1 Photothérapie maternisée

La photothérapie maternisée est une méthode douce, généralement réalisée directement dans la chambre de la mère. Le nouveau-né est installé sur un lit spécial équipé de tubes lumineux placés en dessous, à une distance d'environ 5 à 7 cm. L'intensité lumineuse utilisée est relativement faible. Ce traitement est administré en continu et présente l'avantage de ne pas nécessiter de protection des yeux, ce qui le rend plus simple à mettre en place. Il permet également de maintenir le contact mère-enfant sans contrainte majeure de surveillance. Cependant, il faut rester vigilant face au risque de perte de chaleur, ce qui peut nécessiter de couvrir partiellement le nourrisson ou de lui mettre des vêtements sur une partie du corps (Maisels et Mcdonagh, 2008).

6.1.2.2 Photothérapie conventionnelle

La photothérapie conventionnelle est plus classique et se déroule généralement dans un lit ou une couveuse. Elle utilise une lumière plus intense, émise par plusieurs tubes lumineux placés au-dessus du nouveau-né (Maisels et Mcdonagh, 2008). Dans cette configuration, une seule face du corps est exposée à la lumière. Pour améliorer l'efficacité du traitement, on peut augmenter la surface exposée en utilisant, par exemple, un miroir sous l'enfant ou un hamac translucide qui laisse passer la lumière (Figure 13).



Figure 13. Appareil de photothérapie conventionnelle (Photo originale de service néonatalogie de Hôpital Maternité LALA Kheira Mostaganem)

6.1.2.3 Photothérapie intensive : photothérapie Intensive dispensant une exposition complète, pluridirectionnelle du nouveau-né avec un éclairage énergétique intense (3 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'exsanguino-transfusion en cas d'ictère sévère (**Figure 14**). 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 (**Maisels et Mcdonagh, 2008**).



Figure 14. Photothérapie intensive (Photo originale de service néonatalogie de Hôpital Maternité LALA Kheira Mostaganem).

6.1.3 Soins complémentaires

Une bonne hydratation du nouveau-né est essentielle pendant la photothérapie. Elle permet d'assurer une diurèse suffisante, favorisant ainsi l'élimination des dérivés de la bilirubine, tout en prévenant le risque de déshydratation. L'alimentation entérale est également recommandée, car elle contribue à réduire le cycle entéro-hépatique de la bilirubine. Par ailleurs, une surveillance attentive est indispensable : elle comprend le monitoring de la fréquence cardiaque, le contrôle de la température corporelle, ainsi que le port d'une protection oculaire adaptée. Toutefois, lorsque la photothérapie est réalisée à l'aide de fibres optiques, la protection des yeux n'est pas nécessaire (Maisels et McDonagh, 2008).

6.1.4 Effets secondaires et complications

La photothérapie est globalement bien tolérée et entraîne peu d'effets secondaires. Néanmoins, il est important de les connaître afin de mieux les prévenir. Les principaux risques sont la déshydratation et l'hyperthermie, qui doivent être anticipés grâce à une surveillance rigoureuse et des soins adaptés. La photothérapie peut également entraîner une vasodilatation périphérique et une diminution du débit sanguin mésentérique après les repas, ce qui peut parfois provoquer des troubles digestifs (Maisels et McDonagh, 2008).

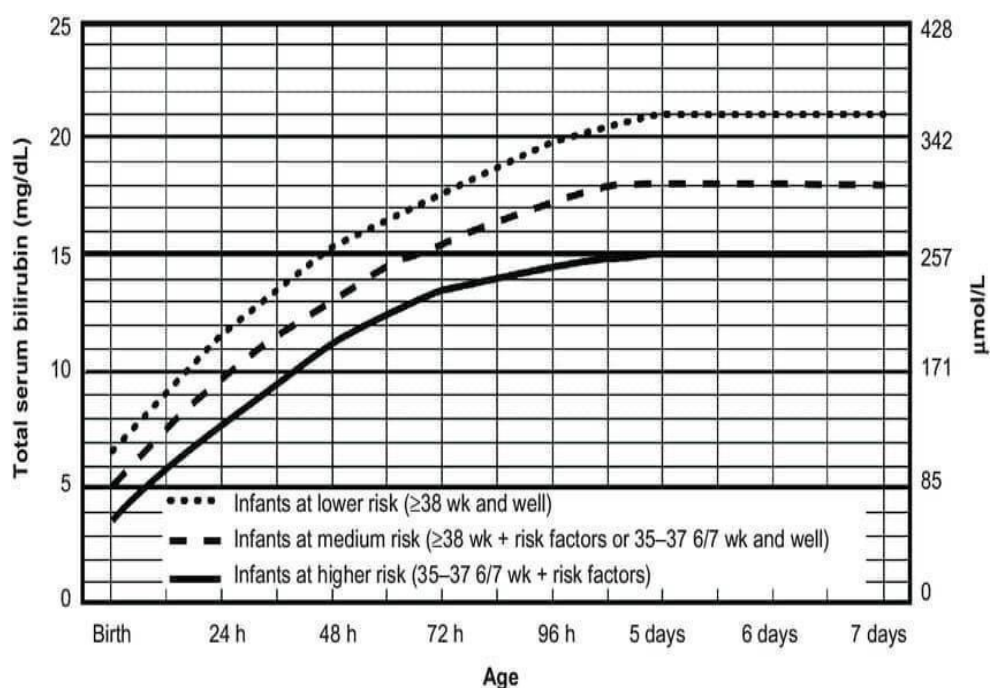


Figure 15. Courbe d'indication de la photothérapie selon L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) (Horn et al., 2006).

6.2 Exsanguino-transfusion (EST)

Lorsque la photothérapie ne suffit pas à contrôler une élévation importante de la bilirubine, le recours à l'exsanguino-transfusion peut être nécessaire afin de réduire rapidement les concentrations sanguines. Il s'agit d'une technique lourde, à la fois sur le plan transfusionnel et organisationnel, qui nécessite une équipe expérimentée. Aujourd'hui, ses indications ont nettement diminué grâce aux progrès de la photothérapie intensive, au dépistage précoce et à une meilleure prise en charge des facteurs de risque (**Messner et al., 1978**).

6.2.1. Principe de l'exsanguino-transfusion

L'exsanguino-transfusion est la méthode la plus rapide pour faire baisser une bilirubinémie dangereuse. Elle consiste à remplacer progressivement le sang du nouveau-né par du sang frais compatible avec celui de la mère et de l'enfant. Cette procédure permet à la fois d'éliminer la bilirubine en excès, de remplacer les globules rouges incompatibles et de retirer les anticorps responsables de l'hémolyse.

6.2.2 Indications et complications

Les indications de l'exsanguino-transfusion sont établies selon des courbes de référence, comme pour la photothérapie (**Figure 15**). Elles peuvent être précisées en tenant compte du rapport entre la bilirubine totale et le taux d'albumine. Cette technique est notamment indiquée en cas d'hyperbilirubinémie sévère dès les premières 24 heures de vie, ou lorsque la photothérapie intensive s'avère inefficace. Cependant, elle n'est pas dénuée de risques. Les complications possibles incluent notamment : embolie gazeuse, troubles du rythme cardiaque, apnées, vasospasme, thrombose, thrombopénie, entérocolite ulcéro-nécrosante, déséquilibres hydro-électrolytiques et infections post-transfusionnelles (**Labrune, 1998**).

6.3 Agents thérapeutiques

Selon la situation clinique, divers traitements pharmaceutiques peuvent être envisagés en complément de la photothérapie.

6.3.1 Administration d'albumine par perfusion

Cette procédure implique l'administration d'albumine humaine pour accentuer sa concentration dans le sang. Le but est de promouvoir la liaison de la bilirubine libre, qui représente une forme toxique pour le système nerveux central. Des recherches ont démontré que l'albumine diminue la neurotoxicité de la bilirubine. En association avec la photothérapie, elle facilite une réduction

plus rapide de la bilirubine non conjuguée par rapport à la photothérapie en solo.

Il est recommandé généralement de considérer une perfusion d'albumine en parallèle de l'instauration de la photothérapie. Dans les faits, on administre de l'albumine à 20%, mélangée à du sérum glucosé à 5%, en dose variant entre 1 et 1,5 g/kg. Si la bilirubinémie demeure haute malgré un soin intensif, la perfusion peut être renouvelée après une journée (**Naderi et al., 2009**).

6.3.2 Phénobarbital

Le phénobarbital fonctionne en tant qu'inducteur enzymatique, renforçant les processus d'élimination de la bilirubine. Toutefois, son application pratique s'est raréfiée à cause de ses effets indésirables (**Gabilan, 1998**).

6.3.3 Inhibiteurs de la production de bilirubine

Les méso-porphyrines entravent l'activité de l'enzyme majeure impliquée dans la décomposition de l'hème, nommée hème-oxygénase. Du fait de leur structure similaire à celle de l'hème, elles s'associent à cette enzyme et inhibent son action, ce qui diminue la production de bilirubine. Toutefois, ce traitement n'est pas couramment utilisé à cause d'un manque de données sur ses effets à long terme (**Stevenson et Wong, 2010**).

6.3.4 Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse

On administre des immunoglobulines intraveineuses aux nouveau-nés souffrant de jaunisse due à une incompatibilité immunologique (système ABO ou rhésus). Elles contribuent à minimiser l'hémolyse et par conséquent, la génération de bilirubine. Selon l'American Academy of Pediatrics, il est conseillé de les administrer à raison de 0,5 g/kg, pouvant être réitérés après une période de 12 heures si besoin, en combinaison avec une photothérapie intensive ou en cas de symptômes sévères (**Mitra et Rennie, 2017**).

Conclusion bibliographique

La revue bibliographique met en évidence que la bilirubine, issue du catabolisme de l'hémoglobine, constitue un biomarqueur essentiel dans l'évaluation de la fonction hépatique et des processus hémolytiques. Chez le nouveau-né, l'immaturité des mécanismes de conjugaison et d'élimination favorise l'apparition de l'ictère néonatal, généralement bénin mais pouvant évoluer vers des formes pathologiques.

Les données analysées soulignent que l'accumulation de bilirubine non conjuguée représente le principal facteur de risque d'encéphalopathie bilirubinique, en raison de sa neurotoxicité. Ainsi, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, associée à l'identification des facteurs de risque, demeure indispensable pour une approche diagnostic précoce et fiable. En conséquence, une surveillance clinique rigoureuse, appuyée par des examens biologiques adaptés, constitue un élément clé pour prévenir les complications neurologiques et optimiser la prise en charge du nouveau-né ictérique.

Au plan clinique, la comparaison entre la photothérapie conventionnelle et intensive peut constituer un élément clé d'évaluation de leur impact chez les nouveaux nés ictériques selon le sexe et le type d'ictère (précoce, semi précoce, tardif et persistant) non seulement par rapport à la réduction du niveau plasmatique de bilirubine, mais aussi vis-à-vis de la variation d'autres paramètres biologiques tels que la CRP, le test de Coombs et le profil hématologique des patients. Cela peut contribuer à une meilleure adaptation dans le future de la prise en charge thérapeutique des malades.

Partie 2 :

Méthodologie expérimentale

Partie 2 : Méthodologie expérimentale

1. Objectifs

L'ictère néonatal est une affection fréquente du nouveau-né caractérisée par une coloration jaune de la peau et des muqueuses liée à une augmentation de la bilirubine dans le sang. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un phénomène physiologique transitoire, mais certaines formes peuvent être pathologiques et nécessiter une prise en charge rapide afin d'éviter des complications neurologiques graves telles que l'encéphalopathie bilirubinique ou le kernictère. La photothérapie constitue le traitement de référence de l'hyperbilirubinémie non conjuguée du nouveau-né. Elle repose sur la transformation de la bilirubine en formes hydrosolubles permettant son élimination.

Dans ce contexte, cette étude transversale analytique a pour objectif principal d'évaluer l'effet du type de photothérapie (conventionnelle et intensive), du sexe du nouveau-né et du type d'ictère sur plusieurs paramètres biologiques et cliniques. Il s'agit notamment du groupage sanguin ABO et Rh, du taux de protéine C-réactive (CRP), du test de Coombs direct, du poids du nouveau-né, ainsi que des taux de bilirubine totale, directe et indirecte.

Plus spécifiquement, cette étude vise à analyser les variations de ces paramètres en fonction des différents facteurs étudiés afin de mieux comprendre les mécanismes biologiques et immuno-hématologiques impliqués dans l'ictère néonatal.

2. Intérêts de l'étude

Cette étude présente un intérêt scientifique, clinique et épidémiologique. Sur le plan scientifique, elle permet d'approfondir la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'hyperbilirubinémie néonatale, notamment les interactions entre les phénomènes hémolytiques, inflammatoires et métaboliques.

Sur le plan clinique, la comparaison entre la photothérapie conventionnelle et intensive permet d'évaluer leur impact non seulement sur la réduction de la bilirubine, mais également sur d'autres paramètres biologiques tels que la CRP, le test de Coombs et le profil hématologique du nouveau-né. Cela contribue à une meilleure adaptation de la prise en charge thérapeutique.

Sur le plan épidémiologique, cette étude apporte des données locales issues du service de néonatalogie de Lala Kheira, situé à Mostaganem, permettant de mieux comprendre les caractéristiques de l'ictère néonatal dans ce contexte hospitalier.

3. Cadre et type de l'étude

Cette étude a été réalisée au sein du laboratoire de néonatalogie de l'établissement hospitalier de Lala Kheira situé dans la Wilaya de Mostaganem- Algérie. Elle s'est déroulée sur une période de deux mois durant l'année 2026. Le choix de ce service repose sur la fréquence élevée des cas d'ictère néonatal et la disponibilité des moyens diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la réalisation de l'étude.

Il s'agit d'une étude transversale analytique. Ce type d'étude permet d'analyser, à un moment donné, les relations entre différents facteurs explicatifs et les paramètres biologiques mesurés.

4. Population étudiée

La population étudiée est constituée de 60 nouveaux-nés ayant un poids variable de 1200 à 4900 grammes et hospitalisés pour ictère néonatal durant la période de l'étude. Les nouveaux-nés ont été inclus de manière aléatoire selon leur admission dans le service de néonatalogie.

La répartition des patients a été effectuée en fonction de trois critères principaux : le sexe, le type de photothérapie appliqué et le type d'ictère observé. Deux groupes thérapeutiques ont été distingués : la photothérapie conventionnelle et la photothérapie intensive.

Les nouveaux-nés ont également été classés selon le sexe (masculin ou féminin). Enfin, quatre types d'ictère ont été définis : l'ictère précoce apparaissant avant 24 heures de vie, l'ictère semi-précoce apparaissant entre 24 et 72 heures, l'ictère tardif apparaissant après 7 jours, et l'ictère persistant défini par une durée supérieure à 14 jours.

5. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les nouveaux-nés présentant un ictère néonatal et hospitalisés dans le service durant la période d'étude. Les nouveaux-nés ayant bénéficié d'une photothérapie conventionnelle ou intensive ont été retenus, à condition que les données cliniques et biologiques soient complètes et exploitables.

L'inclusion était également conditionnée par la réalisation des examens biologiques requis dans le protocole, ainsi que par l'accord parental conformément aux règles éthiques en vigueur dans le service.

6. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les nouveau-nés présentant des dossiers incomplets ou des données biologiques non exploitables. Les nouveau-nés ayant subi une exsanguino-transfusion avant le

prélèvement ont également été exclus afin d'éviter toute modification artificielle des paramètres biologiques.

Les cas de malformations congénitales majeures, ainsi que les prélèvements hémolysés ou insuffisants pour analyse, n'ont pas été retenus dans l'étude.

7. Variables étudiées

Les variables indépendantes de l'étude sont le type de photothérapie, le sexe du nouveau-né et le type d'ictère. Les variables dépendantes comprennent le groupage sanguin ABO, le groupage Rhésus, le taux de CRP, le test de Coombs direct, le poids du nouveau-né, ainsi que les taux de bilirubine totale, directe et indirecte.

Ces paramètres ont été choisis afin d'évaluer de manière globale les aspects immuno-hématologiques, inflammatoires et métaboliques associés à l'ictère néonatal.

8. Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été réalisés selon un protocole standardisé respectant les règles d'asepsie et les bonnes pratiques cliniques en néonatalogie. Après identification du nouveau-né, une désinfection cutanée rigoureuse a été effectuée, suivie d'une ponction veineuse périphérique au niveau du pli du coude ou à défaut au niveau de la veine du dos de la main, à l'aide d'une seringue stérile. Le sang prélevé est mis dans un tube hépariné pour dosage de la bilirubine, tube sec pour la CRP et tube EDTA pour groupage sanguin et test de Coombs direct, puis homogénéisé par retournement successifs pour éviter la formation de caillots.

Le volume sanguin prélevé a été limité au strict minimum afin de respecter la fragilité physiologique du nouveau-né. Les échantillons recueillis dans des tubes appropriés selon les analyses demandées, ont été immédiatement étiquetés et acheminés vers le laboratoire.

9. Préparation des échantillons

Les échantillons destinés aux analyses biochimiques ont été centrifugés à 4 000 tours par minute pendant 7 minutes afin d'obtenir le sérum. Celui-ci a ensuite été utilisé pour le dosage de la bilirubine et de la protéine C-réactive (CRP).

Le sérum obtenu doit être conservé à l'abri de la lumière, car toutes les formes de bilirubine sont sensibles à la photo-oxydation. En effet, la bilirubine est une molécule photosensible dont la stabilité dépend des conditions de conservation. **Selon Henry (1965)**, elle demeure relativement stable pendant 4 à 7 jours lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur et protégée de la lumière, tandis que sa stabilité n'excède pas 48 heures à température ambiante.

Les échantillons destinés aux analyses immuno-hématologiques ont été traités selon les protocoles standards de groupage sanguin et de test de Coombs, garantissant la fiabilité des résultats.

10. Mesures et techniques analytiques

10.1 Analyses biochimiques

10.1.1 Dosage de la bilirubine totale, directe et indirecte

Le dosage de la bilirubine a été réalisé selon une méthode colorimétrique basée sur la réaction diazotation. La bilirubine directe réagit immédiatement avec le réactif, tandis que la bilirubine totale est mesurée après ajout d'un accélérateur (DMSO) permettant la révélation de la bilirubine non conjuguée. La bilirubine indirecte est obtenue par calcul, correspondant à la différence entre la bilirubine totale et la bilirubine directe.

Principe :

Le dosage de la bilirubine repose sur une réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanilique diazoté, conduisant à la formation d'un composé coloré appelé azobilirubine, en milieu fortement acide ou basique.

Selon le principe de Malloy et Evelyn, modifié par Walters et Gerarde, seule la bilirubine directe (BD) réagit en solution aqueuse. En revanche, le dosage de la bilirubine totale (BT) nécessite la dissociation de la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette dissociation est obtenue par l'ajout de diméthylsulfoxyde (DMSO).

L'absorbance de l'azobilirubine formée est directement proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon et est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 550 nm (530–580 nm) (**Malloy et Evelyn, 1937 ; Walters et Gerarde, 1970**).

Réactifs : Les réactifs de dosage de la bilirubine totale (BT) et bilirubine directe (BD) sont illustrés dans le (**Tableau 3**).

Tableau 3. Réactifs de dosage de la bilirubine totale (BT) et bilirubine directe (BD)

Flacon R1 (Bilirubine totale)	Flacon R2 (Bilirubine directe)	Flacon R3 (Solution nitrite)
Acide sulfanilique 30 mmol/L	Acide sulfanilique 30 mmol/L	Nitrite de sodium 0,74 mmol/L
DMSO 7 mol/L	Acide chlorhydrique 130 mmol/L	-
Acide chlorhydrique 130 mmol/L	-	-



Figure 16. Réactifs de dosage de la bilirubine totale et bilirubine directe
(Figure originale de l'hôpital de maternité Lalla Kheira).

Mode opératoire (technique manuelle)

Pour chaque malade, deux tubes ont été pris ; l'un pour l'échantillon et l'autre pour le blanc échantillon. Le (**Tableau 4**) présente le protocole expérimental utilisé pour le dosage de la bilirubine totale (BT) et de la bilirubine directe (BD), ainsi que les différents réactifs et volumes employés.

La détermination de la bilirubine totale (**Figure 17**) a été faite en ajoutant 1 mL de réactif R1 dans chacun des deux tubes. On ajoute ensuite 50 μ L d'eau distillée dans le tube témoin et 50 μ L du réactif R3 (nitrite) dans le tube d'échantillon. Enfin, on ajoute 20 μ L de spécimen dans chaque tube.

Pour ce qui est de la détermination de la bilirubine directe (**Figure 18**), le protocole indique qu'il faut versé 1 mL du réactif R2 dans les deux tubes correspondants. Le tube blanc a été additionné de 50 μ L d'eau distillée, tandis que le tube échantillon a reçu 50 μ L du réactif R3 (nitrite). Ensuite, on a ajouté 20 μ L de spécimen à chacun des tubes.

Tableau 4. Mode opératoire du dosage de bilirubine totale et bilirubine directe.

Mesurer dans des tubes à essais	Bilirubine totale		Bilirubine directe	
	Blanc échantillon	Échantillon	Blanc échantillon	Échantillon
Réactif R1	1mL	1mL	-	-
Réactif R2	-	-	1mL	1mL
Eau distillée	50uL	-	50uL	-
Réactif R3(Nitrite)	-	50uL	-	50uL
Mélanger				
Spécimen	20uL	20uL	20uL	20uL

Après ajout des réactifs, les mélanges ont été soigneusement homogénéisés. Le zéro du spectrophotomètre a été fait avec de l'eau distillée en prenant soin d'égoutter bien la cuve avant chaque lecture. On lit d'abord les blancs d'une même série puis les échantillons correspondants. La cuve a été soigneusement vidée entre chaque lecture, sans rinçage à l'eau pour éviter l'apparition de stries interférant avec les mesures spectrophotométriques.

Un chronomètre était mis en route immédiatement après l'ajout du spécimen afin de respecter rigoureusement le temps de réaction. Les mesures d'absorbance ont été effectuées à 550 nm (530-580 nm) par rapport aux blancs correspondants. La bilirubinémie totale (BT) a été lue après 3 minutes d'incubation à 37 °C ou après 5 minutes à température ambiante. Pour la bilirubinémie directe (BD), la lecture a été faite strictement à 3 minutes à 37 °C ou à 5 minutes à température ambiante

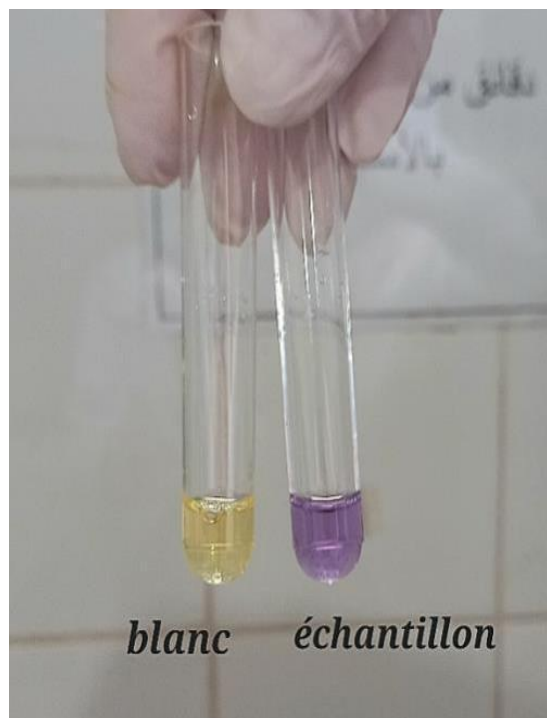


Figure 17. Dosage de bilirubine totale (figure originale de laboratoire de l'hôpital de maternité Lalla Kheira).

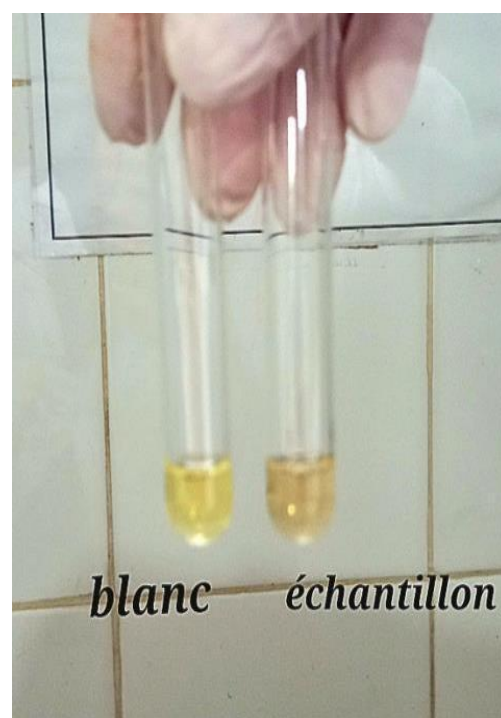


Figure 18. Dosage de bilirubine directe (figure originale de laboratoire de l'hôpital de maternité Lalla Kheira).

Les concentrations en bilirubine ont été déterminées selon les formules ci dessous, dans les conditions suivantes : trajet optique de 1 cm, température de 37 °C et longueur d'onde de 550 nm. En pédiatrie, les volumes d'échantillons étant habituellement faibles, on a multiplié par cinq le facteur d'étalonnage pour obtenir des résultats analytiques fiables et interprétables.

Calcul

$$\text{mg/L} = (\text{Abs. échantillon} - \text{Abs. Blanc échantillon}) \times 114 \times 5$$

$$\text{umol/L} = (\text{Abs. échantillon} - \text{Abs. Blanc échantillon}) \times 195 \times 5$$

Le (**Tableau 5**) rassemble les valeurs de référence de la bilirubine totale (en mg/L et en $\mu\text{mol/L}$ selon l'âge postnatal) chez les nouveau-nés prématurés et à terme (**Tietz, 1995**). Ces valeurs montrent l'évolution physiologique des concentrations de bilirubine au cours des premiers jours de vie.

Tableau 5. Les valeurs de référence de bilirubine totale (**Tietz, 1995**).

Bilirubine totale	(mg /L)		[umol/L]	
	Prématuré	A terme	Prématuré	A terme
Dans le cordon	<20	<20	[<34]	[<34]
0-1 jour	<80	14-87	[<137]	[24-149]
1-2 jours	<120	34-115	[<205]	[58-197]
3-5 jours	<160	15-120	[<274]	[26-205]

10.1.2 Dosage de la protéine C-réactive (CRP)

La protéine C-réactive (CRP) est l'une des protéines de la phase aiguë synthétisées par les hépatocytes. Le dosage clinique de la CRP sérique apparaît donc comme un test de dépistage précieux des maladies organiques et constitue un indicateur sensible de l'activité de la maladie dans les affections inflammatoires, infectieuses et ischémiques.

Principe

Le dosage de la CRP a été effectué par méthode immunoturbidimétrique. Cette technique repose sur la formation de complexes antigène-anticorps entraînant une turbidité proportionnelle à la concentration de CRP. Ce paramètre permet d'évaluer l'existence d'un processus inflammatoire ou infectieux.

Réactifs

Tableau 6. Réactifs du dosage de la CRP (**Tillett et Francis, 1930**).

Réactif	Composition	Concentration
Diluant (R1)	Tampon PBS	0.1 mol/L
	PEG	Titre
	NaN ₃	0,1%
Latex(R2)	Particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP	Titre
CALIBRATEUR CRP		

Mode opératoire (technique manuelle)

Longueur d'onde : 600 nm

Chemin optique de la cuve : 1 cm

Température : 37 °C

Tableau 7. Mode opératoire du dosage de la CRP (Tillett et Francis, 1930).

Mesurer dans des tubes à essais	Tube blanc	Tube étalon	Tube échantillon
Échantillon	—	—	2 µl
Calibrateur	—	2 µl	—
Eau déionisée	2 µl	—	—
Réactif-1	280 µl	280 µl	280 µl
Mélanger et incubé 5 minutes à 37°C			
Réactif-2	70 µl	70 µl	70 µl
Mélanger et incubé 5 minutes à 37 °C, régler le zéro avec le tube blanc puis lire l'absorbance A de l'étalon et A de l'échantillon.			

Calcul

L'analyseur calcule automatiquement la concentration de l'analyte de chaque échantillon.

Valeurs attendues

Chez le nouveau-né, le taux normal de protéine C-réactive (CRP) est généralement inférieur à 5 mg/L. Certaines variations physiologiques peuvent cependant être observées au cours des premières heures de vie. En effet, au cours des 48 premières heures suivant la naissance, le taux de CRP peut augmenter transitoirement jusqu'à 14 mg/L avant de diminuer progressivement.

En clinique, une concentration de CRP < 5 mg/L permet d'écarter en général l'infection bactérienne sévère. À l'inverse, un taux supérieur à 20 mg/L est considéré comme révélateur d'un processus inflammatoire ou infectieux significatif et nécessite une prise en charge et une évaluation médicale pédiatrique approfondie (Gewurzy et al., 1982).

10.2 Analyses immuno-hématologiques

10.2.1 Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct permet de détecter la présence d'anticorps ou de complément fixé à la surface des globules rouges. Après lavage des hématies, un sérum antiglobuline humaine est ajouté, et la présence d'une agglutination traduit un test positif. Cet examen est essentiel pour le diagnostic des anémies hémolytiques immunologiques et de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Réactif

Antiglobuline humaine (AHG).

Mode opératoire

Le protocole débute par le prélèvement d'un échantillon de sang veineux dans un tube contenant un anticoagulant EDTA. Après homogénéisation, l'échantillon est centrifugé pour séparer les globules rouges du plasma.

Les hématies sont ensuite lavées trois fois avec une solution saline (l'eau physiologie), afin d'éliminer toute trace de protéines plasmatiques ou d'anticorps libres susceptibles d'interférer avec la réaction, en veillant à décanter entre chaque lavage. Après le dernier lavage, décanter complètement la solution saline, un culot globulaire propre est obtenu puis, une suspension érythrocytaire à dilution $\frac{1}{5}$ est préparée dans une solution saline.

Dans un tube propre, une goutte (50ul) de la suspension d'hématies est mélangée à une goutte de sérum antiglobuline humaine (AHG). Le mélange est homogénéisé délicatement puis centrifugé pendant 2 minutes. Après centrifugation, le tube est agité doucement afin de rechercher la présence d'une agglutination macroscopique (**Department of Health and Social Security, 1983**).

Interprétation des résultats

La présence d'une agglutination traduit un test positif, indiquant que des anticorps ou des fractions du complément sont fixés à la surface des hématies. Ce résultat peut orienter vers une anémie hémolytique auto-immune, une maladie hémolytique du nouveau-né ou encore une réaction transfusionnelle.

À l'inverse, l'absence d'agglutination correspond à un test négatif, signifiant que les hématies ne sont pas sensibilisées par des anticorps ou du complément (**Howell et Giles, 1983**).

10.2.2 Groupage sanguin ABO et Rhésus

Le groupage sanguin a été réalisé par technique d'héماغglutination. Le système ABO repose sur la mise en évidence des antigènes A et B, tandis que le système Rhésus repose sur la détection de l'antigène D, à la surface des globules rouges. Ces analyses permettent d'identifier d'éventuelles incompatibilités immuno-hématologiques. Il repose sur deux méthodes complémentaires : l'épreuve globulaire (Beth-Vincent) et l'épreuve sérique (Simonin-Michon) pour le système ABO.

10.2.2.1 Méthode de Beth-Vincent (groupage globulaire ABO)

La méthode de Beth-Vincent consiste à rechercher les antigènes A et B présents à la surface des globules rouges du patient à l'aide de sérums tests connus anti-A, anti-B et anti-AB (Harmening, 2018).

Mode opératoire

Sur une plaque de groupage, une goutte de sérum anti-A, une goutte de sérum anti-B et une goutte de sérum anti-AB sont déposées séparément. À chacune de ces gouttes est ajoutée une goutte de sang du patient. La plaque est ensuite agitée doucement pendant environ deux minutes et la présence ou l'absence d'agglutination est observée macroscopiquement.

Interprétation des résultats

Une agglutination avec le sérum anti-A indique la présence de l'antigène A, tandis qu'une agglutination avec le sérum anti-B révèle la présence de l'antigène B. L'agglutination avec les deux sérums correspond au groupe AB, alors que l'absence d'agglutination indique un groupe O.

10.2.2.2 Méthode de Simonin-Michon (groupage sérique ABO)

La méthode de Simonin-Michon, également appelée épreuve sérique, permet de rechercher les anticorps naturels anti-A et anti-B présents dans le sérum du patient (Harmening, 2018).

Mode opératoire

Après centrifugation du sang prélevé, le sérum est récupéré puis déposé sur une plaque de groupage en présence d'hématies tests A, B et O connues. Une goutte de sérum du patient est mélangée séparément avec une goutte d'hématies A, une goutte d'hématies B et une goutte d'hématies O. Après homogénéisation douce, la préparation est agitée pendant environ deux minutes avant lecture des réactions d'agglutination.

Interprétation des résultats

Une agglutination des hématies A traduit la présence d'anticorps anti-A dans le sérum, tandis qu'une agglutination des hématies B indique la présence d'anticorps anti-B. Cette méthode sert à confirmer les résultats obtenus par l'épreuve globulaire et permet de détecter d'éventuelles discordances de groupage.

10.2.2.3 Détermination du système Rhésus D

Mode opératoire

Sur une plaque, une goutte de sérum anti-D est mélangée à une goutte de sang. Après homogénéisation, le mélange est agité, puis observé pour rechercher une agglutination.

Interprétation des résultats

La présence d'une agglutination indique un Rhésus positif (Rh D positif), traduisant la présence de l'antigène D sur les hématies. En absence d'agglutination, le sujet est considéré Rhésus négatif (Rh D négatif). Dans certains cas, notamment chez les sujets faiblement Rhésus positifs, un test de Coombs indirect peut être réalisé afin de rechercher un antigène D faible (Du faible) (Harmening, 2018).

10.3 Mesure du poids

Le poids du nouveau-né a été mesuré à l'aide d'une balance néonatale calibrée. Les mesures ont été effectuées à l'admission et lors du suivi afin d'évaluer l'évolution clinique et l'état général du nouveau-né.

11. Analyse statistique

L'analyse statistique appliquée aux données expérimentaux a été réalisée par le logiciel STAT BOX 6.4 à partir d'un traitement d'analyse de variance mono-factorielle organisée en Bloc. Chaque facteur (photothérapie, sexe, type d'ictère) a été étudié séparément afin d'évaluer son influence sur les paramètres biologiques. En cas de l'effet significatif ou hautement significatif démontré des facteurs étudiés, une comparaison deux à deux des moyennes a été effectuée selon le test de Newman-Keuls. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne $\pm$ écart-type, tandis que les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$ et à $p < 0,01$.

Partie 3 :

Résultats et discussion

1. Résultats

1.1 Effets du type de photothérapie

1.1.1 Groupes sanguin

Les résultats présentés dans le (**Tableau 8**) montrent une répartition des groupes sanguins des nouveaux-nés ictériques selon le type de photothérapie appliquée (PTI et PTC). Toutefois, plusieurs observations critiques peuvent être formulées.

D'abord, la prédominance des groupes Rhésus positifs (A+, B+, AB+ et O+) par rapport aux groupes Rhésus négatifs est cohérente avec la distribution générale des groupes sanguins dans la population. Le groupe B+ apparaît comme le plus fréquent dans les deux types de photothérapie, avec des proportions légèrement plus élevées en PTI (18,42 %) qu'en PTC (15,78 %). Cependant, cette différence demeure faible et ne permet pas d'affirmer une relation entre le groupe sanguin et le recours à une photothérapie intensive.

Par ailleurs, plusieurs groupes sanguins négatifs (B-, AB- et O-) sont absents des résultats (0 %). Cette absence peut être liée à la rareté naturelle de ces groupes dans la population étudiée, mais elle peut aussi refléter la faible taille de l'échantillon (n=38), limitant ainsi la représentativité des données et la possibilité de généraliser les résultats.

En outre, les proportions observées entre PTI et PTC sont globalement proches pour la majorité des groupes sanguins, notamment A+, AB+ et O+, ce qui suggère qu'il n'existe pas de différence notable dans la répartition des groupes sanguins selon le type de photothérapie appliquée.

Tableau 8. Variation des groupes sanguin chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du type de photothérapie appliqués.

Groupe	Rhésus	PTI	PTC
A	A+	10,52%	10,52%
	A-	2,63%	5,26%
B	B+	18,42 %	15,78%
	B-	0%	0%
AB	AB+	5,26%	5,26%
	AB-	0%	0%
O	O+	13,15%	13,15%
	O-	0%	0%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 38 sujets (n=38) ; PTI : photothérapie intensive ; PTC : photothérapie conventionnelle.

1.1.2 CRP

Les résultats présentés dans le **(Tableau 9)** montrent la répartition du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés ictériques selon le type de photothérapie appliquée (PTI et PTC). Plusieurs remarques peuvent être formulées concernant l'interprétation de ces données.

Globalement, les nouveaux-nés présentant une CRP négative (CRP-) sont plus nombreux dans le groupe soumis à la photothérapie intensive (34,37 %) que dans le groupe traité par photothérapie conventionnelle (25 %). À l'inverse, les résultats positifs de la CRP (CRP+) semblent légèrement plus fréquents chez les nouveaux-nés ayant reçu une photothérapie conventionnelle (25 %) contrairement à ceux traités par photothérapie intensive (15,62 %).

Cependant, les différences observées entre les deux groupes restent relativement faibles et ne permettent pas d'établir une relation claire entre le type de photothérapie et le statut inflammatoire des nouveaux-nés. La CRP étant un marqueur biologique de l'inflammation ou de l'infection, sa positivité peut être influencée par plusieurs facteurs cliniques indépendants de la photothérapie, tels qu'une infection néonatale, une souffrance périnatale ou d'autres pathologies associées.

Tableau 9. Variation du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés ictériques selon le type de photothérapie appliquée.

Résultats	PTI	PTC
CRP+	15,62%	25%
CRP-	34,37%	25%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 38 sujets (n=38) ; PTI : photothérapie intensive ; PTC : photothérapie conventionnelle.

1.1.3 Test de Coombs

Les résultats présentés dans ce **(Tableau 10)** montrent la répartition des résultats du test de Coombs chez les nouveaux-nés ictériques selon le type de photothérapie appliquée (PTI et PTC). Plusieurs observations critiques peuvent être relevées.

La majorité des nouveaux-nés présentent un test de Coombs négatif dans les deux groupes de photothérapie, avec des proportions de 43,75 % en PTI et 50 % en PTC. Cela suggère que, chez la plupart des sujets étudiés, l'ictère néonatal n'était probablement pas lié à une incompatibilité immunologique responsable d'une hémolyse.

En revanche, un test de Coombs positif n'a été observé que dans le groupe soumis à la photothérapie intensive (6,25 %), tandis qu'aucun cas positif n'a été retrouvé dans le groupe traité par photothérapie conventionnelle. Cette observation pourrait indiquer que les nouveau-nés présentant une hémolyse immunologique avant tout une photothérapie intensive en raison d'un risque plus élevé d'hyperbilirubinémie sévère.

Tableau 10. Répartition des résultats du test de Coombs chez les nouveau-nés ictériques en fonction du type de photothérapie appliquée

Résultats	PTI	PTC
Test positif	6,25%	0%
Test négatif	43,75%	50%

Le nombre de nouveau-nés impliqués dans l'étude est de 16 sujets (n=16) ; PTI : photothérapie intensive ; PTC : photothérapie conventionnelle.

1.1.4 Poids des nouveau-nés

Les résultats du (Tableau 11) indiquent une comparaison du poids moyen des nouveau-nés ictériques selon le type de photothérapie (intensive vs conventionnelle), avec une absence de différence statistiquement significative ($P > 0,05$). L'absence de significativité statistique suggère que le type de photothérapie n'a pas d'influence mesurable sur le poids des nouveau-nés dans cette étude. Cette observation est cohérente d'un point de vue physiologique, puisque la photothérapie est un traitement de l'ictère néonatal et n'agit pas directement sur les paramètres de croissance pondérale à court terme.

Tableau 11. Variations du poids (grammes) chez les nouveau-nés ictériques selon le type de photothérapie.

Mesures	Type de photothérapie (n=16)		Effet du type de photothérapie
	Intensive	Conventionnelle	
Poids (grammes)	3075.00 ± 447,30	3056 ,25 ± 447,30	P>0,05

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec un nombre de nouveau-nés n égale à 16 (n=16) ; $P>0,05$; effet non significatif du facteur étudié ; a, b , c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls.

1.1.5. Taux de bilirubine

Les résultats des variations des taux de bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du type de photothérapie sont mentionnés dans le (**Tableau 12**)..

Aucune différence significative n'est observée entre la photothérapie intensive et la photothérapie conventionnelle pour l'ensemble des paramètres étudiés (bilirubine totale, directe, indirecte et rapports associés), avec des valeurs de $P > 0,05$. Cela indique que, dans cette population, aucun avantage statistiquement démontré d'un type de photothérapie par rapport à l'autre n'est mis en évidence. Les deux modalités apparaissent donc comparables sur le plan statistique.

Sur le plan biologique, les résultats montrent toutefois une évolution paradoxale. La bilirubine totale augmente à 24 heures après traitement dans les deux groupes, passant de $138,855 \pm 44,309$ mg/L à $189,03 \pm 50,462$ mg/L en photothérapie intensive et de $156,53 \pm 49,524$ mg/L à $175,058 \pm 50,462$ mg/L en photothérapie conventionnelle. Cette tendance est contraire à l'effet attendu de la photothérapie, qui vise habituellement à réduire progressivement la bilirubine. De même, la bilirubine indirecte et la bilirubine directe augmentent après traitement, ce qui n'est pas habituel dans un contexte d'efficacité thérapeutique attendue.

Cette incohérence biologique peut s'expliquer en partie par un suivi temporel insuffisant. En effet, l'évaluation limitée à 24 heures après le début du traitement ne permet pas de capturer pleinement la dynamique de décroissance de la bilirubine, qui peut nécessiter un délai plus long avant d'être observé de manière significative. Ainsi, il apparaît nécessaire de prolonger le suivi et le traitement de photothérapie au-delà de 24 heures afin d'évaluer correctement l'efficacité réelle de l'intervention sur la cinétique de la bilirubine.

Par ailleurs, la bilirubine indirecte reste prédominante, ce qui est conforme à la physiopathologie de l'ictère néonatal. Cependant, l'augmentation simultanée de la bilirubine directe après traitement est atypique et pourrait refléter des facteurs associés non contrôlés (variabilité clinique, insuffisance hépatique associée ou hétérogénéité des patients).

En conclusion, bien que les analyses statistiques montrent une absence de différence significative entre les deux types de photothérapie ($P > 0,05$), les résultats biologiques apparaissent paradoxaux et difficilement interprétables sur une période de seulement 24 heures. Ces limites soulignent la nécessité d'un prolongement du suivi et du traitement au-delà de 24 heures, afin de mieux apprécier l'évolution réelle de la bilirubine et de renforcer la validité clinique des conclusions.

Tableau 12. Variations des taux de bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du type de photothérapie.

Mesures	Périodes	Type de photothérapie		Effet du type de photothérapie	Normes (Agrawal et al., 2001)
		Intensive	Conventionnelle		
Bilirubine totale (mg/l)	Avant le traitement(n=22)	138,86 ± 44,40	156,53 ± 49,52	P>0,05	< 150mg /l
	24 heures après traitement(n=6)	189,03 ± 50,46	175,06 ± 50,46	P>0,05	
Bilirubine direct (mg/l)	Avant traitement(n=22)	15,87 ± 18,57	10,35 ± 04,57	P>0,05	<20mg/l
	24 heures après traitement(n=6)	22,99 ± 07,40	17,01 ± 07,40	P>0,05	
Bilirubine indirect (mg/l)	Avant traitement(n=22)	122,99 ± 47,86	146,16 ± 48,57	P>0,05	<150mg/l
	24 heures après traitement(n=6)	166,04 ± 44,31	158,11 ± 44,31	P>0,05	
BT/BD	Avant traitement(n=22)	15,07 ± 07,39	18,30 ± 07,39	P>0,05	-
	24 heures après traitement(n=6)	08,21 ± 01,50	11,15 ± 01,50	P>0,05	
BT/BI	Avant traitement(n=22)	01,47 ± 0,85	01,08 ± 0,85	P>0,05	-
	24 heures après traitement(n=6)	1,15 ± 0,02	1,12 ± 0,02	P>0,05	
BI/BD	Avant traitement(n=22)	14,07 ± 07,39	17,29 ± 07,39	P>0,05	-
	24 heures après traitement(n=6)	7,21 ± 01,5	10,16 ± 01,5	P>0,05	

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec n le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude ; P>0,05 ; effet non significatif du facteur étudié ; a, b, c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls .

1.2 Effet du sexe :

1.2.1. Groupes sanguin

Les résultats du (Tableau 13) dévoilent une répartition relativement homogène des groupes sanguins entre les sexes masculin et féminin chez les nouveaux-nés ictériques. Le groupe A+

apparaît plus fréquent chez les garçons (19,44 %) que chez les filles (13,88 %), tandis que le groupe O+ est davantage représenté chez les filles (13,88 %) plutôt aux garçons (5,55 %).

Le groupe B+ présente des fréquences proches entre les deux sexes, avec 13,88 % chez les filles et 11,11 % chez les garçons, ce qui traduit une répartition relativement équilibrée. De même, le groupe AB+ reste faiblement représenté dans les deux catégories sexuelles.

Les groupes Rhésus négatifs sont rares ou absents dans cette étude. Les groupes B-, AB- et O- ne sont pas retrouvés, tandis que le groupe A- présente des fréquences faibles dans les deux sexes. Cette faible représentation est cohérente avec la fréquence généralement basse des Rhésus négatifs dans la population.

Dans l'ensemble, les différences observées entre filles et garçons restent faibles et ne semblent pas traduire une relation biologique entre le sexe et la distribution des groupes sanguins. Les variations constatées apparaissent davantage liées à la taille réduite de l'échantillon qu'à une véritable différence physiopathologique. Ainsi, ces résultats soutiennent l'idée que la distribution des groupes sanguins chez les nouveaux-nés ictériques demeure indépendante du sexe.

Tableau 13. Variation des groupes sanguin chez les nouveaux-nés ictériques en fonction sexe.

Groupe	Rhésus	Féminin	Masculin
A	A+	13,88%	19,44%
	A-	5,55%	2,77%
B	B+	13,88%	11,11%
	B-	0%	0%
AB	AB+	5,55%	8,33%
	AB-	0%	0%
O	O+	13,88%	5,55%
	O-	0%	0%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 36 sujets (n=36).

1.2.2. CRP

Les données du (Tableau 14) montrent que les nouveaux-nés présentant une CRP négative (CRP-) sont plus nombreux que ceux ayant une CRP positive (CRP+) dans les deux sexes. Les

taux de CRP négatifs sont de 33,33 % chez les filles et de 27,77 % chez les garçons, suggérant qu'une majorité des nouveaux-nés ictériques inclus dans l'étude ne présentaient pas de syndrome inflammatoire détectable.

Concernant les résultats positifs, la CRP+ apparaît légèrement plus fréquente chez les garçons (22,22 %) que chez les filles (16,66 %). Cette différence reste cependant modérée et ne permet pas d'évoquer une influence claire du sexe sur le statut inflammatoire des nouveaux-nés ictériques.

Globalement, les variations liées entre les sexes restent faibles et ne semblent pas révéler une différence biologiquement significative. Ces écarts pourraient être liés à la variabilité de l'échantillon plutôt qu'à une véritable relation entre le sexe et la positivité de la CRP. Ainsi, les résultats suggèrent que le statut inflammatoire évalué par la CRP chez les nouveaux-nés ictériques est globalement comparable entre les sexes masculin et féminin.

Tableau 14. Variation du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés ictériques selon le sexe.

Résultats	Féminin	Masculin
CRP+	16,66%	22,22%
CRP-	33,33%	27,77%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 36 sujets (n=36).

1.2.3. Test de Coombs

Le (Tableau 15) montre qu'une majorité de nouveaux-nés des deux sexes présente un test de Coombs direct négatif (TCD-), avec une proportion de 37,5 % chez les filles et de 50 % chez les garçons. La prédominance des résultats négatifs suggère que l'ictère observé chez la plupart des nouveaux-nés de l'étude n'est probablement pas d'origine immunologique.

De plus, la positivité du test de Coombs direct (12,5 %) n'a été enregistrée que chez les nouveaux-nés de sexe féminin, sans aucun cas positif chez les garçons. Cette différence, cependant, ne peut être interprétée avec certitude étant donné le petit nombre de sujets étudiés, et elle ne permet pas de conclure à une relation entre le sexe et la positivité du TCD.

Globalement, ces résultats dégagent une fréquence faible des incompatibilités immunologiques au sein de la population étudiée, sans mise en évidence d'une répartition particulière selon le sexe.

Tableau 15. Répartition des résultats du test de Coombs chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du sexe.

Résultats	Féminin	Masculin
TCD+	12,5%	0%
TCD -	37,5%	50%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 8 sujets (n=8).

1.2.4. Poids des nouveaux-nés

Les résultats du (**Tableau 16**) rapportent que les nouveaux-nés de sexe masculin ont un poids moyen légèrement plus élevé que celui des nouveaux-nés de sexe féminin, avec respectivement $3083,33 \pm 532,24$ g contre $3022,22 \pm 532,24$ g.

L'analyse statistique ne dévoile toutefois aucune différence significative entre les deux sexes ($P > 0,05$). Cela signifie que la différence observée entre les moyennes pondérales des filles et des garçons peut être due aux variations individuelles et ne reflète pas un effet réel du sexe sur le poids dans cette population.

En outre, les écarts-types assez élevés entraînent une dispersion importante des valeurs de poids au sein des deux groupes, ce qui suggère une certaine hétérogénéité des nouveaux-nés étudiés.

Ces résultats concluent donc que le sexe n'a pas d'influence significative sur le poids des nouveaux-nés ictériques inclus dans cette étude, malgré une tendance à des poids légèrement plus élevés chez les garçons.

Tableau 16. Variations du poids (grammes) des nouveaux-nés ictériques selon le sexe.

Mesures	Sexe (n=18)		Effet du sexe
	Féminin	Masculin	
Poids (grammes)	3022,22 ± 532,24	3083,33 ± 532,24	P>0,05

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec n le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude ; $P > 0,05$; effet non significatif du facteur étudié ; a, b, c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls .

1.2.5. Effet sur les taux de bilirubine

Les résultats figurant dans le (**Tableau 17**) montrent qu'avant traitement, la moyenne de la bilirubine totale est légèrement plus élevée chez les filles ($152\,698 \pm 31\,755$ mg/L) que chez les garçons ($143\,653 \pm 31\,755$ mg/L). Après un traitement de 24h, on observe une augmentation des valeurs dans les deux sexes, avec $171\,922 \pm 50\,831$ mg/L pour les filles et $217\,00 \pm 50\,831$ mg/L pour les garçons. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée entre les deux sexes ($P > 0,05$). Cette augmentation paradoxale après traitement pourrait indiquer que la durée de 24 heures est insuffisante pour observer une réduction efficace de la bilirubine, soulignant ainsi la nécessité de prolonger le traitement phototherapeutique et le suivi biologique au-delà de cette période.

En ce qui concerne la bilirubine directe, les garçons ont avant traitement des valeurs plus élevées ($16\,468 \pm 8\,416$ mg/L) que les filles ($9\,807 \pm 8\,416$ mg/L). Après traitement, les filles présentent une augmentation plus marquée, avec une valeur de $22\,588 \pm 5\,476$ mg/L, contre $16\,94 \pm 5\,476$ mg/L chez les garçons. Ces différences demeurent cependant statistiquement non significatives ($P > 0,05$), ce qui suggère que le sexe n'aurait pas d'impact sur l'évolution de la bilirubine directe.

Avant traitement, les filles ont des valeurs de bilirubine indirecte plus élevées ($142\,878 \pm 33\,537$ mg/L) que les garçons ($127\,137 \pm 33\,537$ mg/L). Après traitement, on observe une augmentation plus marquée chez les garçons : $199\,982 \pm 46\,818$ mg/L en moyenne, contre $149\,4 \pm 46\,818$ mg/L chez les filles. Bien que cet écart numérique soit important, l'absence de significativité statistique ($P > 0,05$) suggère que ces différences sont peut-être liées à la variabilité individuelle plutôt qu'à un véritable effet du sexe.

À l'inverse, quelques rapports de la bilirubine font apparaître des différences statistiquement significatives. Avant traitement, le rapport BT/BD est significativement plus élevé chez les filles ($19\,864 \pm 5\,841$) que chez les garçons ($13\,777 \pm 5\,841$), $P < 0,05$. De même, le rapport BI/BD est plus élevé chez les filles ($18\,862 \pm 5\,84$) que chez les garçons ($12\,774 \pm 5\,84$), avec également une différence significative ($P < 0,05$). Ces résultats révèlent une prédominance relative de la bilirubine indirecte chez les nouveaux-nés de sexe féminin avant traitement.

Après traitement, le rapport BT/BI est significativement plus élevé chez les filles ($1,5 \pm 0,029$) que chez les garçons ($1,086 \pm 0,029$), $P < 0,05$. Cette différence pourrait traduire une modification selon le sexe du profil de conjugaison de la bilirubine après photothérapie. En revanche, les autres rapports après traitement ne diffèrent pas de façon significative ($P > 0,05$).

Globalement, les résultats indiquent que le sexe n'a que peu d'effet sur les concentrations absolues de bilirubine totale, directe et indirecte. Certaines différences significatives observées au niveau des rapports bilirubiniques indiquent toutefois des variations dans la répartition des

fractions de bilirubine entre filles et garçons, surtout avant traitement. Néanmoins, la faible taille de l'échantillon après traitement et la forte dispersion des valeurs imposent une interprétation prudente des résultats et justifient des études complémentaires avec un suivi plus prolongé.

Tableau 17. Variations des taux de bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques en fonction du sexe.

Mesures	Périodes	Sexe		Effet du sexe	Normes (Agrawal et al., 2001)
		Féminin	Masculin		
Bilirubine totale (mg/l)	Avant traitement (n=21)	152,70 ± 31,76	143,65 ± 31,76	P>0,05	<150mg/l
	24 heures après traitement (n=6)	171,92 ± 50,83	217 ± 50,83	P>0,05	
Bilirubine direct (mg/l)	Avant traitement (n=21)	09,81 ± 08,42	16,47 ± 08,42	P>0,05	<20mg/l
	24 heures après traitement (n=6)	22,59 ± 05,48	16,94 ± 05,48	P>0,05	
Bilirubine indirect (mg/l)	Avant traitement (n=21)	142,88 ± 33,54	127,14 ± 33,54	P>0,05	<150mg/l
	24 heures après traitement (n=6)	149,40 ± 46,82	199,98 ± 46,82	P>0,05	
BT/BD	Avant traitement (n=21)	19,86 ^a ± 05,84	13,78 ^b ± 05,84	P<0,05	-
	24 heures après traitement (n=6)	08,04 ± 03,25	14,54 ± 03,25	P>0,05	
BT/BI	Avant traitement (n=21)	01,07 ± 0,87	01,49 ± 0,87	P>0,05	-
	24 heures après traitement (n=6)	01,50 ^a ± 0,03	01,09 ^b ± 0,03	P<0,05	
BI /BD	Avant traitement (n=21)	18,86 ^a ± 05,84	12,77 ^b ± 05,84	P<0,05	-
	24 heures après traitement (n=6)	07,05 ± 03,24	13,53 ± 03,24	P>0,05	

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec n le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude ; P>0,05 ; effet non significatif du facteur étudié ; a, b, c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls .

1.3. Impact du type d'ictère

1.3.1. Effet sur le Groupage sanguin

L'analyse de la variation des groupes sanguins chez les nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères (**Tableau 18**) met en évidence une répartition hétérogène des groupes ABO et du facteur Rhésus au sein de la population étudiée (n=38). Globalement, les groupes sanguins Rhésus positifs dominent largement, tandis que les groupes Rhésus négatifs restent rares. Cette prédominance du Rhésus positif reflète probablement la répartition habituelle des groupes sanguins dans la population générale, mais elle peut également influencer la fréquence de certains mécanismes immuno-hématologiques impliqués dans l'ictère néonatal.

Concernant l'ictère précoce, les groupes A+ , B+ et AB+ présentent chacun une fréquence identique de 7,89 %, représentant les groupes les plus observés dans cette catégorie. Le groupe O+ apparaît moins fréquent avec 2,63 %. Aucun cas n'a été observé chez les groupes B-, AB- et O-. Cette distribution suggère que les nouveaux-nés Rhésus positifs, notamment des groupes A, B et AB, semblent davantage représentés dans les formes précoces d'ictère. L'absence des groupes Rhésus négatifs dans cette catégorie pourrait être liée à leur faible représentation dans l'échantillon étudié.

Dans les ictères semi-précoces, une nette prédominance du groupe A+ est enregistrée avec 18,42 %, ce qui constitue la fréquence la plus élevée de toute la population étudiée. Le groupe B+ correspond à 15,78 %, tandis que les groupes O+ et AB+ représentent respectivement 5,26 % et 2,63 %. Le groupe A- est également retrouvé à hauteur de 2,63 %. Ces résultats indiquent que les ictères semi-précoces concernent majoritairement les nouveaux-nés appartenant aux groupes A+ et B+, ce qui pourrait évoquer une implication plus importante des incompatibilités ABO ou d'autres facteurs hémolytiques dans ces groupes.

Pour l'ictère tardif, les groupes B+ et O+ sont les plus représentés avec chacun 7,89 %, suivis des groupes A+ et A- à 5,26 % et 2,63 % respectivement. Aucun cas n'est recensé chez les groupes AB+, B-, AB- et O-. Cette répartition montre une diversification des groupes sanguins impliqués dans les formes tardives d'ictère, avec une prédominance relative des groupes B+ et O+, pouvant suggérer des mécanismes différents de ceux observés dans les formes précoces et semi-précoces.

L'ictère persistant est la catégorie la moins représentée dans l'étude. Seuls les groupes A-, à hauteur de 2,63 %, et O+, également à 2,63 %, sont observés. Aucun cas n'est signalé pour les autres groupes sanguins. Cette faible fréquence pourrait traduire la rareté des ictères persistants dans l'échantillon étudié ou une faible implication des facteurs immuno-hématologiques liés aux groupes sanguins dans cette forme clinique.

Ainsi, les résultats montrent une prédominance marquée des groupes sanguins Rhésus positifs, particulièrement A+ et B+, dans les différents types d'ictères néonataux. Les groupes Rhésus négatif sont très faiblement représentés, voire absents dans plusieurs catégories. Les ictères semi-précoces apparaissent comme les plus fréquents, notamment chez les nouveaux-nés des groupes A+ et B+, tandis que les ictères persistants demeurent exceptionnels. Ces observations pourraient orienter vers une possible influence des incompatibilités sanguines ABO dans l'apparition de certains types d'ictères néonataux, bien qu'une analyse statistique complémentaire avec un nombre d'échantillon plus représentatif soit nécessaire pour confirmer l'existence d'une association significative entre le groupe sanguin et le type d'ictère.

Tableau 18. Variation des groupes sanguin chez les nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères.

Groupe	Rhésus	Précoc	Semi- Précoc	Tardif	Persistant
A	A+	7,89%	18,42%	5,26%	0%
	A-	0%	2,63%	2,63%	2,63%
B	B+	7,89%	15,78%	7,89%	0%
	B-	0%	0%	0%	0%
AB	AB+	7,89%	2,63%	0%	0%
	AB-	0%	0%	0%	0%
O	O+	2,63%	5,26%	7,89%	2,63%
	O-	0%	0%	0%	0%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 38 sujets (n=38).

1.3.2. CRP

L'étude de la variation du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés atteints d'ictère (**Tableau 19**) met en évidence des différences selon le moment d'apparition de l'ictère. Sur les 37 nouveaux-nés inclus dans l'étude, les résultats montrent une prédominance globale des CRP négatives par rapport aux CRP positives. Cette tendance indique que la majorité des ictères néonataux recensés semblent évoluer sans signe biologique majeur d'inflammation ou d'infection systémique.

Dans les cas d'ictère précoc, les nouveaux-nés présentant une CRP négative représentent 16,21 %, alors que les CRP positives correspondent à 8,10 %. Cette répartition suggère que les formes précoces sont plus souvent associées à des causes non infectieuses, telles que l'immaturité hépatique ou certains phénomènes hémolytiques. Toutefois, la présence de CRP positifs montre qu'une composante infectieuse peut également intervenir dans une partie des cas.

Les ictères semi-précoces constituant la forme la plus fréquemment mentionnées dans cette étude. Les résultats révèlent une forte proportion de CRP négatives (37,83 %), contre 16,21 % de CRP positives. Cette différence importante traduit une prédominance des mécanismes non inflammatoires dans les ictères semi-précoces. Ces données pourraient orienter vers des causes physiologiques ou métaboliques plutôt qu'infectieuses.

Pour les ictères tardifs, les proportions de CRP positives (10,81 %) et négatives (8,10 %) sont relativement rapprochées. Contrairement aux autres catégories d'ictère, cette situation montre une augmentation relative des CRP positifs. Cela pourrait indiquer que les formes tardives sont plus fréquemment associées à un contexte infectieux ou inflammatoire susceptible de contribuer à l'élévation de la bilirubine.

L'ictère persistant reste peu représenté dans la population étudiée. Seuls des cas de CRP positifs ont été observés avec une fréquence de 2,70 %, tandis qu'aucun CRP négatif n'a été enregistré. Même si l'effectif demeure faible, cette observation peut suggérer une relation entre la persistance de l'ictère et la présence d'un processus inflammatoire ou infectieux sous-jacent.

Tableau 19. Variation du taux de la protéine C-réactive (CRP) chez les nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères.

Résultats	Types d'ictères			
	Précoce	Semi Précoce	Tardif	Persistant
CRP+	8,10%	16,21%	10,81%	2,70%
CRP-	16,21%	37,83%	8,10%	0%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 37 sujets (n=37).

1.3.3. Test de Coombs

L'examen de la répartition du test de Coombs direct (TCD) chez les nouveaux-nés ictériques en fonction des types d'ictères (**Tableau 20**) met en évidence une très grande prédominance des résultats négatifs au sein de l'échantillon étudié (n=16). Cette tendance globale suggère que les mécanismes immunologiques de type hémolyse anticorps-dépendants ne constituent qu'une cause marginale des ictères observés dans cette population.

Dans les ictères précoces, on note la présence unique de TCD positifs à hauteur de 6,66 %, tandis que les TCD négatifs représentent 20 %. C'est donc uniquement dans cette forme d'ictère que la positivité du test est retrouvée, ce qui peut évoquer un rôle possible des incompatibilités materno-fœtales dans certains cas, notamment ABO ou Rh, pouvant entraîner une hémolyse néonatale.

Pour les ictères semi-précoces, aucune positivité du TCD n'a été enregistrée. Les résultats sont exclusivement négatifs, avec une fréquence de 53,33 %, ce qui en fait la catégorie la plus représentée. Cette configuration oriente vers des étiologies non immunitaires, suggérant davantage des mécanismes physiologiques ou métaboliques plutôt qu'une destruction immunologique des globules rouges.

Les ictères tardifs présentent également une absence totale de TCD positifs, avec uniquement des résultats négatifs à hauteur de 20 %. Cette constatation renforce l'hypothèse selon laquelle les formes tardives seraient indépendantes d'un processus immuno-hémolytique détectable par le test de Coombs, et pourraient relever d'autres causes sous-jacentes.

Aucun résultat n'a été rapporté pour les ictères persistants dans cette série, ce qui peut s'expliquer par la faible effectif ou par la rareté de ce type d'ictère dans la population étudiée, limitant ainsi toute interprétation spécifique.

Tableau 20. Répartition des résultats du test de Coombs chez les nouveaux-nés ictériques en fonction des types d'ictères.

Résultats	Précocose	Semi- Précocose	Tardif	Persistant
TCD+	6,66%	0%	0%	0%
TCD-	20%	53,33%	20%	0%

Le nombre de nouveaux-nés impliqués dans l'étude est de 16 sujets (n=16).

1.3.4. Poids des nouveaux-nés

L'analyse des variations du poids de naissance chez les nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères (**Tableau 21**) montre des valeurs moyennes relativement proches entre les différents groupes. Sur le plan statistique, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les catégories étudiées ($P > 0,05$), ce qui indique que le type d'ictère n'influence pas de manière démontrée le poids de naissance.

Dans les ictères précoces, le poids moyen est de $3237,5 \pm 339,818$ g. Cette valeur se situe dans une gamme comparable aux autres groupes, traduisant une certaine stabilité du poids de naissance dans cette forme d'ictère. Les ictères semi-précoces présentent un poids moyen de $3250 \pm 329,231$ g, très proche de celui observé dans les formes précoces. Cette proximité des valeurs confirme l'absence de variation notable entre ces deux catégories.

Pour les ictères tardifs, le poids moyen est légèrement inférieur avec $3150 \pm 397,387$ g. Malgré cette diminution apparente, la différence n'est pas statistiquement significative ($P > 0,05$), ce qui suggère qu'elle peut être liée à la variabilité individuelle plutôt qu'à un effet réel du type d'ictère. Dans les ictères persistants, le poids moyen est plus élevé, atteignant $3400 \pm 711,805$

g. Toutefois, cette valeur, bien que différente sur le plan descriptif, ne présente pas de signification statistique par rapport aux autres groupes.

L'analyse comparative met bien en évidence l'absence de différence significative du poids de naissance selon les types d'ictères néonataux ($P > 0,05$). Ainsi, le poids de naissance ne semble pas être un facteur associé aux variations des formes cliniques d'ictère référencées dans cette étude.

Tableau 21. Variations du poids (grammes) des nouveaux-nés ictériques selon les types d'ictères.

Mesures	Types d'ictères (n=30)				Effet du type d'ictère
	Précoce	Semi-précoce	Tardif	Persistant	
Poids (grammes)	3237,5 ± 339,82	3250 ± 329,23	3150 ± 397,39	3400 ± 711,81	P>0,05

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec n le nombre des nouveaux-nés impliqués dans l'étude ; $P > 0,05$; effet non significatif du facteur étudié ; a, b, c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls.

1.3.5. Taux de bilirubine

Le (Tableau 22) illustre les variations des paramètres biologiques de la bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques selon les différents types d'ictères, expérimentalement avant le traitement et 24 heures après le traitement. Les résultats montrent des différences descriptives entre les groupes, sans atteindre de significativité ($P > 0,05$), ce qui traduit une absence d'effet démontré du type d'ictère sur les paramètres biliaries étudiés.

Concernant la bilirubine totale, avant traitement, les valeurs varient de $120,046 \pm 44,502$ mg/L dans les ictères précoces à $176,584 \pm 62,542$ mg/L dans les ictères tardifs, avec des valeurs intermédiaires dans les formes semi-précoces ($157,711 \pm 38,171$ mg/L) et persistantes ($171,057 \pm 99,845$ mg/L). Après 24 heures de traitement, on observe globalement une tendance à la hausse dans certains groupes, notamment les ictères semi-précoces ($202,9 \pm 42,056$ mg/L contre $157,711$ mg/L avant traitement) et tardifs ($186,006 \pm 34,398$ mg/L contre $176,584$ mg/L), tandis que les ictères précoces passent de $120,046 \pm 44,502$ mg/L à $130,4 \pm 48,443$ mg/L. Les ictères persistants montrent une légère diminution ($171,057 \pm 99,845$ mg/L à $161,5 \pm 17,554$ mg/L). Malgré ces variations quantitatives, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée ($P > 0,05$).

Pour la bilirubine directe, avant traitement, les valeurs oscillent entre $10,153 \pm 10,558$ mg/L (ictères précoces) et $23,084 \pm 20,292$ mg/L (ictères semi-précoces). Après traitement, une augmentation est observée dans les ictères précoces ($18,5 \pm 8,178$ mg/L contre $10,153$ mg/L),

alors que les ictères semi-précoces restent relativement stables ($23,5 \pm 8,626$ mg/L contre $23,084$ mg/L). Une diminution est notée dans les formes tardives ($17,275 \pm 14,512$ mg/L à $14,304 \pm 3,195$ mg/L) et persistantes ($12,79 \pm 6,861$ mg/L à $8,15 \pm 2,327$ mg/L). Ces évolutions restent cependant non significatives ($P > 0,05$).

Les valeurs de bilirubine indirecte, avant traitement s'échelonnent de $109,894 \pm 40,106$ mg/L dans les ictères précoces à $163,50 \pm 97,668$ mg/L dans les formes persistantes, avec des niveaux intermédiaires dans les semi-précoces ($134,563 \pm 47,887$ mg/L) et tardifs ($159,276 \pm 66 074$ mg/L). Après 24 heures, on observe une augmentation dans les ictères semi-précoces ($179,48 \pm 39,095$ mg/L contre $134,563$ mg/L) et tardifs ($171,608 \pm 31,039$ mg/L contre $159,276$ mg/L), alors qu'une légère diminution est notée dans les formes précoces ($105,9 \pm 39,503$ mg/L contre $109,894$ mg/L) et persistants ($148,5 \pm 2,857$ mg/L contre $163,50$ mg/L). Ces différences restent statistiquement non significatives ($P > 0,05$).

Pour le rapport BT/BD, avant traitement, les valeurs oscillent entre $11,212 \pm 8,301$ dans les ictères semi-précoces et $16,475 \pm 8,0632$ dans les ictères tardifs, avec des valeurs intermédiaires dans les formes précoces ($14,366 \pm 3,742$) et persistantes ($13,374 \pm 14,552$). Après 24 heures de traitement, une diminution est enregistrée dans les ictères précoces ($7, 144 \pm 2,071$ contre $14, 366 \pm 3, 742$), semi-précoces ($10,252 \pm 4,589$ contre $11, 212 \pm 8, 301$) et tardifs ($13, 833 \pm 4,789$ contre $16,475 \pm 8,0632$), tandis qu'une augmentation apparaît dans les ictères persistants ($19,815 \pm 7,544$ contre $13,374 \pm 14,552$). Malgré ces évolutions descriptives, aucune différence n'est statistiquement significative ($P > 0,05$).

Les valeurs du rapport BT/BI, avant traitement sont relativement proches entre les groupes, variante de $1,046 \pm 1,022$ à $2,092 \pm 1,907$. Après traitement, il est noté une légère augmentation dans les ictères précoces ($1,252 \pm 0,118$ contre $1,089 \pm 0,935$), tandis que les autres groupes présentent une tendance à la stabilité ou à une légère diminution, notamment les ictères semi-précoces ($1,121 \pm 0,079$ contre $2,092 \pm 1,907$) et tardifs ($1,095 \pm 0,056$ contre $1,152 \pm 0,978$). Les ictères persistants montrent également des variations faibles. Ces différences restent non significatives sur le plan statistique ($P > 0,05$).

Avant traitement, les valeurs du rapport BI/BD varient de $10,209 \pm 8,299$ à $15,469 \pm 8,626$ selon les types d'ictères. Après 24 heures de traitement, une diminution est enregistrée dans les ictères précoces ($5,876 \pm 1,925$ contre $13,366 \pm 3,739$) et tardifs ($12,822 \pm 4,72$ contre $15,469 \pm 8,626$), alors qu'une augmentation est notée dans les formes semi-précoces ($9,256 \pm 4,609$ contre $10,209 \pm 8,299$) et persistants ($18,22 \pm 1,228$ contre $11,61 \pm 14,224$). Ces variations restent cependant non significatives ($P > 0,05$). Bien que les données montrent des variations numériques entre les différents types d'ictères et entre les deux temps de mesure (avant

traitement et 24 heures après traitement), l'analyse statistique confirme que ces changements ne sont pas significatifs. Le type d'ictère ne semble donc pas influencer de manière démontrée l'évolution des paramètres de bilirubine dans cette population néonatale.

Tableau 22. Variations des taux de bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques en fonction des types d'ictères.

Mesures	Périodes	Types d'ictères				Effet du type d'ictère	Normes (Agrawal et al.,2001)
		Précoce	Semi - précoce	Tardif	Persistant		
Bilirubine totale (mg/l)	Avant le traitement (n=8)	120,05 ± 44,50	157,71 ± 38,17	176,58 ± 62,54	171,06 ± 99,85	P>0,05	<150 mg /l
	24 heures après le traitement (n=5)	130,40 ± 48,44	202,9 ± 42,06	186,01 ± 34,40	161,50 ± 17,55	P>0,05	
Bilirubine direct (mg/l)	Avant le traitement (n=8)	10,15 ± 10,56	23,08 ± 20,29	17,28 ± 14,51	12,79 ± 06,86	P>0,05	<20mg/l
	24 heures après le traitement (n=5)	18,50 ± 08,18	23,5 ± 08,63	14,30 ± 03,20	08,15 ± 02,33	P>0,05	
Bilirubine indirect (mg/l)	Avant le traitement (n=8)	109,89 ± 40,11	134,56 ± 47,89	159,28 ± 66,07	163,50 ± 97,67	P>0,05	<150mg/l
	24 heures après le traitement (n=5)	105,90 ± 39,50	179,48 ± 39,10	171,61 ± 31,04	148,50 ± 02,86	P>0,05	
BT/BD	Avant traitement (n=8)	14,37 ± 03,74	11,21 ± 08,30	16,48 ± 08,06	13,37 ± 14,55	P>0,05	-
	24 heures après traitement (n=5)	7,144 ± 02,07	10,25 ± 04,59	13,83 ± 04,79	19,82 ± 07,54	P>0,05	
BT/BI	Avant traitement (n=8)	01,09 ± 0,94	02,09 ± 01,91	01,15 ± 0,98	01,05 ± 01,02	P>0,05	-
	24 heures après traitement (n=5)	01,25 ± 0,12	01,12 ± 0,08	01,10 ± 0,06	01,09 ± 06,14	P>0,05	
BI/BD	Avant traitement (n=8)	13,37 ± 03,74	10,21 ± 08,30	15,47 ± 08,63	11,61 ± 14,22	P>0,05	-
	24 heures après traitement (n=5)	05,88 ± 01,93	09,26 ± 04,61	12,82 ± 04,72	18,22 ± 01,23	P>0,05	

Les résultats sont exprimés en valeurs moyennes et écarts types correspondants, avec n le nombre des nouveaux-nés impliqués dans l'étude ; P>0 ,05 ;effet non significatif du facteur étudié ; a, b , c ...etc.: groupes homogènes de comparaison des moyennes deux à deux selon Le Test de Newman et Keuls .

2. Discussion.

2.1 Effet du Type de Photothérapie

La présente étude met en perspective les résultats observés chez les nouveaux-nés ictériques soumis à la photothérapie intensive et conventionnelle en rapport avec les données récentes de la littérature internationale sur l'hyperbilirubinémie néonatale, ses déterminants biologiques et ses modalités d'évaluation clinique et radiologique.

Concernant la répartition des groupes sanguins, la prédominance des phénotypes Rhésus positifs enregistrés dans les deux modalités de photothérapie est conforme aux données épidémiologiques générales rapportées dans la littérature. En effet, la distribution des systèmes ABO et Rhésus suit une variabilité géographique mais reste majoritairement dominée par les phénotypes Rh⁺ dans la plupart des populations humaines (**Ullah et al., 2016**). L'absence de relation apparente entre le groupe sanguin et le type de photothérapie rejoint également les observations de **Maisels (2015)**, qui soulignent que la photothérapie est indiquée principalement sur la base du niveau de bilirubine et de l'âge postnatal, déterminant des déterminants immuno-hématologiques initiaux, sauf en cas d'hémolyse avérée. De plus, la rareté des groupes Rh négative dans la cohorte étudiée limite toute analyse comparative robuste, ce qui rejoint les recommandations méthodologiques de **Reddy et Pandey (2023)**, selon lesquelles les effectifs faibles dans les sous-groupes biologiques néonataux réduisent significativement la puissance statistique des associations exploratoires.

En ce qui concerne les marqueurs inflammatoires, les résultats relatifs à la protéine C-réactive montrent une absence de relation claire entre le statut CRP et le type de photothérapie. Cette observation est cohérente avec la physiopathologie de l'ictère néonatal, dans laquelle la CRP est davantage influencée par des processus infectieux ou inflammatoires concomitants que par la prise en charge photothérapeutique elle-même. Selon **Kang et al. (2020)**, les facteurs associés à la sévérité de l'hyperbilirubinémie incluent principalement les paramètres d'hémolyse, les infections néonatales et les déséquilibres métaboliques, plutôt que les modalités de traitement par lumière. Dans le même sens, **Smitherman et al. (2006)** soulignent que la CRP reste un marqueur non spécifique dont l'interprétation doit être corrélée au contexte clinique global. L'hypothèse d'une influence indirecte de l'état inflammatoire sur la sévérité de l'ictère demeure cependant plausible, dans la mesure où les processus infectieux peuvent aggraver la production ou réduire la clairance de la bilirubine.

Les résultats du test de Coombs s'inscrivent dans une logique physiopathologique bien établie de l'ictère néonatal. La majorité des cas négatifs suggère une prédominance des ictères non immunologiques, ce qui est en accord avec les données de **Bhutani et al. (1999)**, indiquant que

la majorité des hyperbilirubinémies néonatales sont physiologiques ou liées à des facteurs non hémolytiques. La présence isolée d'un test de Coombs positif dans le groupe traité par photothérapie intensive peut s'expliquer par une sélection clinique des cas plus sévères, la photothérapie intensive étant généralement réservée aux hyperbilirubinémies à risque élevé ou évolutif. Ce constat est cohérent avec les recommandations de l'American Academy of Pediatrics rapportées par **Watchko et Maisels (2022)**, selon lesquelles les cas d'hémolyse immunologique doivent avoir une prise en charge plus agressive afin de prévenir les complications neurologiques liées à la neurotoxicité bilirubinique.

Les résultats relatifs au poids des nouveaux-nés montrent l'absence de différence significative entre les deux modalités de photothérapie, ce qui est attendu sur le plan physiologique. La photothérapie agit par transformation photochimique de la bilirubine en isomères hydrosolubles et n'a pas d'impact direct sur la croissance pondérale à court terme. Cette stabilité pondérale est également rapportée par **Mitra et Rennie (2017)**, qui soulignent que les interventions thérapeutiques de l'ictère néonatal n'interfèrent pas avec les paramètres anthropométriques en période néonatale précoce.

S'agissant des taux de bilirubine, les résultats montrent une absence de différence significative entre photothérapie intensive et conventionnelle, ce qui suggère une efficacité globalement comparable des deux modalités dans cette cohorte. Toutefois, la tendance paradoxale à l'augmentation des taux de bilirubine après 24 heures de traitement mérite une attention particulière. En théorie, la photothérapie induit une diminution progressive de la bilirubine par photo-isomérisation et excrétion biliaire ou urinaire (**Maisels, 2015**). L'absence de décroissance observée pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs méthodologiques et cliniques. D'une part, **Huang et al. (2025)** soulignent que la sévérité de l'hyperbilirubinémie ne peut être appréciée uniquement sur la base des concentrations sériques de bilirubine, car des facteurs individuels influencent la distribution cérébrale et la toxicité neurologique. D'autre part, leur étude montre que les approches intégrant des données multimodales et temporelles sont nécessaires pour capturer la dynamique réelle de la maladie, ce qui suggère qu'une évaluation limitée à 24 heures est insuffisante pour juger l'efficacité thérapeutique.

Par ailleurs, la persistance de niveaux élevés de bilirubine indirecte reste cohérente avec la physiopathologie classique de l'ictère néonatal, dominé par une immaturité enzymatique hépatique et une augmentation du catabolisme de l'hémoglobine (**Ullah et al., 2016**). L'augmentation concomitante de la bilirubine directe pourrait refléter des variations transitoires de la fonction hépatobiliaire ou des facteurs intercurrents non contrôlés. Selon **Iskander et al. (2014)**, les ratios bilirubine/albumine constituent des indicateurs plus pertinents du risque

neurologique que la bilirubine totale seule, renforçant ainsi la nécessité d'une interprétation multifactorielle des résultats biologiques.

Enfin, la littérature récente met en évidence l'importance de la dimension neurologique de l'hyperbilirubinémie. **Huang et al. (2025)** rappellent que, bien que la majorité des cas d'ictère soient bénins et résolutifs sous photothérapie, une faible proportion peut évoluer vers une encéphalopathie bilirubinique aiguë, dont le diagnostic repose sur des approches multimodales incluant l'IRM cérébrale. Ces auteurs soulignent également que la bilirubine sérique seule ne suffit pas à prédire les atteintes neurologiques, ce qui renforce l'intérêt des approches intégratives combinant données biologiques, cliniques et radiologiques. Dans ce contexte, l'absence de différence nette entre les deux types de photothérapie dans la présente étude pourrait refléter non pas une inefficacité thérapeutique, mais plutôt la nécessité d'outils d'évaluation plus sensibles et longitudinales.

Ainsi, l'ensemble des résultats suggère que les caractéristiques biologiques initiales des nouveaux-nés (groupes sanguins, CRP, test de Coombs) influencent davantage la sévérité initiale de l'ictère que le type de photothérapie appliqué. Les deux modalités thérapeutiques apparaissent globalement comparables sur le plan statistique. Toutefois, l'interprétation des variations de bilirubine reste limitée par la temporalité courte de l'évaluation et par l'hétérogénéité clinique des patients. Les données de la littérature, notamment celles de **Huang et al. (2025)**, soulignent la nécessité d'approches intégrées et longitudinales pour mieux comprendre la dynamique de l'hyperbilirubinémie néonatale et prévenir ses complications neurologiques.

2.2 Impact du sexe

L'analyse de l'effet du sexe sur la répartition des groupes sanguins chez les nouveaux-nés ictériques montre une distribution globalement homogène entre garçons et filles, sans différence biologiquement marquée. Cette homogénéité est en accord avec les données de la littérature indépendante, qui indiquent que les systèmes ABO et Rhésus ne sont pas influencés par le sexe mais résultant d'une transmission génétique autosomique (**Ullah et al., 2016**). Ainsi, les variations observées dans certaines fréquences (comme la légère prédominance du groupe A⁺ chez les garçons ou du groupe O⁺ chez les filles) relèvent davantage de fluctuations aléatoires liées à la taille de l'échantillon que d'un mécanisme physiopathologique spécifique. Cette interprétation est renforcée par les travaux de **Maisels (2015)**, qui soulignent que les caractéristiques hématologiques de base du nouveau-né, notamment les groupes sanguins, n'interviennent pas dans les déterminants sexuels de l'ictère.

néonatal, qui dépendent essentiellement passivement de la bilirubine et de l'immaturité hépatique.

Concernant le statut inflammatoire évalué par la CRP, les résultats montrent une légère prédominance des valeurs positives chez les garçons sans signification statistique. Cette absence d'association robuste entre sexe et CRP est cohérente avec les travaux de **Smitherman et al. (2006)**, qui rappelle que la CRP est un marqueur inflammatoire non spécifique, affectant principalement par des facteurs infectieux ou périnataux plutôt que par des caractéristiques biologiques fixes comme le sexe. De plus, **Kang et al. (2020)** soulignent que les variations de la CRP chez les nouveaux-nés ictériques sont davantage liées à la présence d'infections néonatales ou de stress périnatal qu'à des différences induites entre garçons et filles. Dans ce contexte, les résultats obtenus confirment que le sexe n'influence pas de manière significative l'état inflammatoire dans l'hyperbilirubinémie néonatale.

L'analyse du test de Coombs direct révèle une prédominance des résultats négatifs chez les deux sexes, indiquant que l'ictère néonatal observé est majoritairement non immunologique. Cette observation est en cohérence avec **Bhutani et al. (1999)**, qui rapportent que la majorité des hyperbilirubinémies néonatales sont physiologiques et non liées à une hémolyse immunitaire. La présence isolée d'un test positif chez les filles, sans cas chez les garçons, ne peut être interprétée comme une véritable différence sexuelle en raison de la taille réduite de l'échantillon. **Reddy et Pandey (2023)** insistent sur le fait que les faibles effectifs dans les sous-groupes immuno-hématologiques limitent fortement la validité des conclusions comparatives, notamment en néonatalogie où les événements immunologiques sont rares mais cliniquement importants.

Sur le plan du poids de naissance, les résultats montrent une légère supériorité pondérale chez les garçons, sans différence statistiquement significative. Cette tendance est conforme aux observations physiologiques générales selon lesquelles les nouveaux-nés masculins présentent en moyenne un poids légèrement plus élevé que les filles, en lien avec des différences hormonales intra-utérines et des facteurs de croissance fœtale (**Mitra et Rennie, 2017**). Toutefois, comme le soulignent ces auteurs, ces écarts restent faibles et n'ont pas d'impact clinique dans la prise en charge de l'ictère néonatal, ce qui confirme que la photothérapie et le métabolisme de la bilirubine sont indépendants du sexe en termes de réponse physiologique immédiate.

Les résultats relatifs à la bilirubine démontrent globalement l'absence d'effet significatif du sexe sur les concentrations de bilirubine totale, directe et indirecte. Toutefois, certaines variations significatives apparaissent au niveau des rapports bilirubiniques, notamment avant

traitement. Cette observation doit être interprétée à la lumière des travaux **d'Iskander et al. (2014)**, qui soulignent que les rapports bilirubine/albumine et les fractions bilirubiniques peuvent mieux refléter la dynamique de transport et de conjugaison que les valeurs absolues. Ainsi, les différences observées dans les rapports BT/BD et BI/BD avant traitement pourraient traduire de subtiles variations métaboliques entre sexes, sans pour autant indiquer une différence clinique majeure.

L'évolution paradoxale de la bilirubine après 24 heures de photothérapie, avec une augmentation dans les deux sexes, rejoint les limites méthodologiques soulignées dans la littérature. **Huang et al. (2025)** expliquent que la cinétique de la bilirubine chez le nouveau-né est influencée par de multiples facteurs individuels et qu'une évaluation trop précoce peut conduire à une interprétation erronée de l'efficacité thérapeutique. En effet, la photothérapie nécessite souvent un délai plus long pour induire une diminution significative de la bilirubine sérique, et les fluctuations initiales peuvent être liées à une redistribution tissulaire ou à une production continue de bilirubine. De plus, **Maisels (2015)** rappelle que la réponse à la photothérapie dépend de l'équilibre entre production et élimination de la bilirubine, laquelle peut varier selon le sexe.

Dans une perspective plus large, **Huang et al. (2025)** insistent également sur le fait que la gravité de l'hyperbilirubinémie ne peut être expliquée uniquement par des paramètres biologiques isolés, mais qu'elle résulte d'une interaction complexe entre facteurs cliniques, métaboliques et neurologiques. Cette approche est particulièrement pertinente ici, car les différences observées entre sexes restent marginales et ne s'inscrivent pas dans un schéma physiopathologique constant. Ainsi, les données de la littérature convergent vers l'idée que le sexe n'est pas un déterminant majeur de la sévérité ni de la réponse biologique à la photothérapie dans l'ictère néonatal.

D'après l'ensemble des résultats il apparaît que le sexe n'exerce pas d'influence significative sur les groupes sanguins, le statut inflammatoire, le poids de naissance ni sur les concentrations de bilirubine chez les nouveaux-nés ictériques. Les quelques différences observées dans les rapports bilirubiniques ou certaines sous-analyses doivent être interprétées avec prudence en raison de la taille limitée de l'échantillon et de la variabilité biologique importante en période néonatale. Ces conclusions sont globalement concordantes avec les données de certains auteurs dont **Ullah et al. (2016)**, **Maisels (2015)** et **Huang et al. (2025)**, qui soulignent le rôle limité du sexe dans la physiopathologie et l'évolution de l'hyperbilirubinémie néonatale.

2.3. Influence du type d'ictère

L'ensemble des résultats obtenus dans cette partie de l'étude expérimentale met en évidence une grande hétérogénéité clinique et biologique des ictères néonataux selon leur moment d'apparition et les paramètres associés, tout en montrant globalement l'absence d'associations statistiques significatives entre les différentes variables mesurées. Cette observation rejoint les propos de nombreux auteurs selon lesquelles l'ictère néonatal constitue une entité extrêmement fréquente mais multifactorielle, dont la physiopathologie ne peut être réduite à un seul déterminant biologique isolé (**Mitra et Rennie, 2017 ; Ullah et al., 2016**). De même, **Xin et al. (2023)** soulignent, à l'échelle mondiale, l'ampleur des troubles néonataux liés à l'hyperbilirubinémie et insistent sur la diversité des mécanismes impliqués, allant des facteurs physiologiques aux causes pathologiques plus complexes. Dans cette perspective, nos résultats s'inscrivent dans une logique de variabilité interindividuelle importante, confirmant que les paramètres biologiques isolés ne suffisent pas à expliquer la diversité des formes cliniques référencées.

L'analyse de la répartition des groupes sanguins selon les types d'ictères montre une prédominance nette des groupes Rhésus positifs, en particulier A+ et B+, dans l'ensemble des formes d'ictère néonatal. Cette distribution semble avant tout refléter la structure génétique habituelle de la population étudiée, ce qui est en accord avec les observations générales rapportées dans les recommandations cliniques internationales, qui ne considère pas le groupe sanguin comme un facteur prédictif majeur de l'apparition de l'ictère physiologique (**Kemper et al., 2022 ; Société canadienne de pédiatrie, 2025**). Toutefois, certains auteurs reconnaissent que les incompatibilités ABO et Rh peuvent intervenir dans les formes hémolytiques précoces, bien que leur fréquence reste limitée au sein des populations générales (**Erdeve, 2020 ; Olusanya et al., 2015**). Dans notre étude, la présence plus fréquente des groupes A+ et B+ dans les formes semi-précoces pourrait ainsi refléter davantage la distribution de base des groupes sanguins que l'existence d'un lien causal direct.

La prédominance des ictères semi-précoces chez les nouveaux-nés des groupes A+ et B+ constitue un résultat descriptif important, mais qui ne peut être interprété comme une association pathologique formelle en raison de l'absence de significativité statistique. Les lignes directrices internationales rappellent que la majorité des ictères néonataux sont d'origine physiologique, liées à l'immaturité hépatique et à l'augmentation transitoire de la production de bilirubine (**Amos et al., 2017 ; Par et al., 2023**). Dans ce contexte, la variabilité observée entre les groupes sanguins peut être considérée comme une fluctuation aléatoire plutôt que comme un facteur étiologique déterminant. Cette interprétation est également soutenue par

Zhang et al. (2021), qui insistent sur l'absence d'un lien systématique entre les caractéristiques biologiques isolées et la sévérité clinique de l'hyperbilirubinémie.

Concernant la CRP, les résultats montrent une prédominance globale des valeurs négatives, suggérant l'absence d'un processus inflammatoire ou infectieux systémique dans la majorité des cas d'ictère néonatal étudiés. Cette observation corrobore avec les recommandations internationales qui distinguent les ictères physiologiques des formes pathologiques potentiellement associées à une infection néonatale (**Kemper et al., 2022 ; Wojcieszek et al., 2023**). Les ictères semi-précoces, majoritairement CRP négatifs, s'inscrivent ainsi dans un cadre physiologique probablement dominé par l'immaturité enzymatique et les adaptations métaboliques postnatales, comme le décrivent également **Olusanya et al. (2018)**. Toutefois, la présence de CRP positives dans certains cas précoces et tardifs suggère que des processus infectieux peuvent coexister et aggraver la situation clinique sans constituer le mécanisme principal de l'hyperbilirubinémie.

L'analyse du test de Coombs direct met en évidence une nette prédominance des résultats négatifs, ce qui indique que les mécanismes immuno-hémolytiques ne représentent qu'une minorité des causes d'ictère dans la population étudiée. Ce résultat est conforme aux recommandations de l'**American Academy of Pediatrics (1994 et 2004)**, qui précise que l'ictère immunologique lié aux incompatibilités materno-fœtales reste une cause importante mais relativement moins fréquente que les formes physiologiques. Les cas positifs observés uniquement dans les ictères précoces pourraient correspondre à des formes d'hémolyse néonatale liées à des incompatibilités ABO ou Rh, comme le caractérise **Olusanya et al. (2015)**. Cependant, l'absence quasi totale de positivité dans les autres formes d'ictère confirme que la majorité des cas relèvent de mécanismes non immunologiques.

L'absence de variation significative du poids de naissance entre les différents types d'ictères confirme que ce paramètre anthropométrique n'influence pas directement l'apparition ou la classification des formes cliniques d'ictère dans la population de l'étude. Cette observation est en accord avec les données de la littérature qui identifient principalement la prématurité et l'immaturité hépatique comme facteurs de risque, plutôt que le poids isolé des patients à la naissance (**Par et al., 2023 ; Erdeve, 2020**). Les guides cliniques internationaux, notamment ceux du **Amos et al. (2017)** et de la **Société canadienne de pédiatrie (2025)**, insistent davantage sur l'âge gestationnel et les facteurs cliniques associés que sur le poids comme critère discriminant majeur. Ainsi, nos résultats renforcent l'idée que le poids de naissance n'est pas un facteur déterminant dans la physiopathologie des ictères observés.

L'étude des paramètres de bilirubine révèle des variations descriptives importantes entre les types d'ictères et entre les périodes avant et après traitement, sans toutefois atteindre de significativité statistique. Cette absence de différence significative confirme que la sévérité biologique de l'ictère ne dépend pas exclusivement de sa classification temporelle. Les recommandations internationales soulignent également que la bilirubine sérique, bien qu'indispensable au diagnostic, ne constitue pas un indicateur suffisant pour prédire les complications neurologiques (**Watchko et Maisels, 2022**). En effet, la dépendance de la bilirubine dépend également de sa fraction libre et de facteurs individuels influençant sa neurotoxicité, comme le rappellent **Wennberg (2008)** et **Iskander et al. (2014)**.

L'évolution des fractions de bilirubine et des rapports biliaires après traitement montre des variations non homogènes entre les groupes, traduisant une réponse thérapeutique variable selon les individus plutôt qu'en fonction du type d'ictère. Ces observations concordent avec les données de **Maisels et McDonagh (2008)**, qui soulignent que la photothérapie et les traitements standards peuvent produire des réponses différentes selon les caractéristiques biologiques du nouveau-né. De plus, les travaux de **Slusher et al. (2017)** insistent sur la variabilité de la réponse thérapeutique dans les contextes néonataux, notamment dans les environnements à ressources limitées, ce qui peut également expliquer certaines fluctuations observées dans nos résultats.

Ainsi, il s'avère que l'ensemble des résultats converge vers une conclusion générale indiquant l'absence d'association significative entre les paramètres étudiés et les types d'ictères néonataux. Cette absence de significativité ne remet pas en cause l'existence de mécanismes physiopathologiques sous-jacents, mais souligne plutôt leur complexité et leur caractère multifactoriel. Les revues bibliographiques insistent de manière constante sur cette complexité, en soulignant que l'hyperbilirubinémie néonatale résulte d'une multitude d'interactions entre facteurs physiologiques, génétiques et environnementaux (**Olusanya et al., 2018 ; Zhang et al., 2021 ; Lehmann et al., 2024**). Ainsi, les résultats de cette présente étude s'intègrent pleinement dans les constations rapportées par la littérature actuelle et vient confirmer que l'ictère néonatal ne peut être expliqué par un seul paramètre biologique isolé, mais nécessite une approche globale intégrant plusieurs dimensions cliniques et biologiques.

Conclusion générale

Conclusion générale

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les caractéristiques biologiques et cliniques des nouveaux-nés ictériques en fonction du type de photothérapie, du sexe et du type d'ictère, à travers plusieurs paramètres hématologiques, inflammatoires et biochimiques. Dans l'ensemble, les résultats obtenus montrent une absence de différences statistiques significatives entre les groupes comparés pour la majorité des variables étudiées, notamment les groupes sanguins, la CRP, le test de Coombs, le poids de naissance et les taux de bilirubine ($P > 0,05$). Ces observations révèlent que les facteurs analysés n'exercent pas d'influence déterminante sur l'évolution biologique de l'ictère néonatal dans cette population.

Concernant le type de photothérapie, les résultats indiquent que la photothérapie intensive et la photothérapie conventionnelle présentent une efficacité globalement comparable sur les paramètres biologiques étudiés. Aucune supériorité statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux modalités. Toutefois, l'évolution paradoxale du taux de bilirubine observée après 24 heures dans les deux groupes constitue une limite importante, suggérant que la durée d'observation est insuffisante pour apprécier correctement la cinétique réelle de diminution de la bilirubine sous traitement.

L'analyse selon le sexe montre également une absence d'effet significatif sur les paramètres étudiés. Bien que certaines variations descriptives aient été enregistrées, notamment au niveau de certains rapports bilirubiniques, celles-ci restent isolées et non constantes. Ainsi, le sexe ne semble pas constituer un facteur déterminant ni de la sévérité ni de l'évolution biologique de l'ictère néonatal dans cette cohorte.

L'étude des différents types d'ictères révèle une hétérogénéité clinique et biologique importante, sans association statistique significative avec les paramètres analysés. Les formes précoces, semi-précoces, tardives et persistantes semblent relever de mécanismes multifactoriels complexes, dominés principalement par l'immaturité hépatique néonatale. Les facteurs immunologiques et inflammatoires apparaissent globalement secondaires dans la majorité des cas étudiés.

Ces résultats confirment que l'ictère néonatal est une affection multifactorielle dont l'évolution ne peut être expliquée par un seul paramètre isolé. Ils soulignent également les limites d'une évaluation biologique ponctuelle et renforcent l'intérêt d'une approche globale et dynamique intégrant plusieurs dimensions cliniques, biologiques et temporelles.

Les résultats obtenus ouvrent plusieurs perspectives importantes pour améliorer la compréhension et la prise en charge de l'ictère néonatal. En premier lieu, il apparaît nécessaire de réaliser des études multicentriques avec des échantillons plus larges afin d'augmenter la

puissance statistique et la représentativité des données. Cela permettra également de mieux explorer les associations potentielles entre les différents facteurs biologiques et cliniques. Par ailleurs, un suivi plus prolongé des nouveaux-nés au-delà des 24 premières heures de traitement est indispensable pour mieux appréhender la dynamique réelle de la bilirubine sous photothérapie. Une évaluation à 48 heures, 72 heures ou plus permettra de corriger les biais liés à une observation trop précoce et d'obtenir une meilleure interprétation de l'efficacité thérapeutique. Il serait également pertinent d'intégrer des paramètres biologiques plus complets, tels que la bilirubine libre, l'albumine et les ratios bilirubiniques, afin d'améliorer l'évaluation du risque neurotoxique. De même, une approche physiopathologique plus globale intégrant les facteurs génétiques, enzymatiques et infectieux permettra de mieux comprendre la diversité des mécanismes impliqués dans l'ictère néonatal. Enfin, le développement de modèles d'analyse plus avancés, incluant des approches multivariées ou des méthodes d'intelligence artificielle, pourrait permettre d'identifier des profils de risque combinés et d'améliorer la stratification des nouveaux-nés. L'intégration de critères neurologiques et radiologiques dans les futures recherches constituerait également une avancée importante pour mieux anticiper les complications liées à l'hyperbilirubinémie néonatale.

Références bibliographiques

Références :

- Anonyme 1. (2020). A.D.A.M. Medical Encyclopedia (2020). Rh incompatibility. MedlinePlus, National Institutes of Health (NIH). Consulté le 1 janvier 2025, à partir de <https://medlineplus.gov/ency/article/001600.htm>
- Agrawal, R., Aggarwal, R., Deorari, A. K., & Paul, V. K. (2001). Jaundice in the newborn. Indian journal of pediatrics, 68(10), 977–980. <https://doi.org/10.1007/BF02722600>
- Ahlfors, C. E. (1994). Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. Pediatrics, 93(3), 488–494.
- Ahlfors, C. E., Wennberg, R. P., Ostrow, J. D., & Tiribelli, C. (2009). Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. Clinical chemistry, 55(7), 1288–1299. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.121269>
- Algur, N., Avraham, I., Hammerman, C., & Kaplan, M. (2012). Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. The Journal of pediatrics, 161(2), 197–200 <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.02.045>
- American Academy of Pediatrics Provisional Committee for Quality Improvement & Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (1994). Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics, 94(4), 558–565. <https://doi.org/10.1542/peds.94.4.558>
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, 114(1), 297–316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
- Arsac, M. (2007). Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ? Spectra Biologie, 161(26), 68–72.
- Avery, G. B., MacDonald, M. G., Seshia, M. M. K., & Mullett, M. D. (2005). Avery's neonatology: Pathophysiology & management of the newborn (6th ed., 1624.pp.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Amos, R. C., Jacob, H., & Leith, W. (2017). Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). Archives of disease in childhood. Education and practice edition, 102(4), 207–209. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311556>

- Ben Houmich, T. M. (2017). L'ictère néonatal au CHU Mohammed VI : Où en sommes nous ?. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, 132 p.
- Bernard, O. (1998). Diagnostic des choléstases du nouveau-né et du grand enfant. In Journées parisiennes de pédiatrie. Paris, France: Flammarion Médecine Sciences. pp.119–124.
- Bhutani, V. K., Johnson, L., & Sivieri, E. M. (1999). Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. *Pediatrics*, 103(1), 6–14. <https://doi.org/10.1542/peds.103.1.6>
- Bosma, P. J., Chowdhury, J. R., Bakker, C., Gantla, S., de Boer, A., Oostra, B. A., Lindhout, D., Tytgat, G. N., Jansen, P. L., & Oude Elferink, R. P. (1995). The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *The New England journal of medicine*, 333(18), 1171–1175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511023331802>
- Bosschaart, N., Kok, J. H., Newsum, A. M., Ouweneel, D. M., Mentink, R., van Leeuwen, T. G., & Aalders, M. C. (2012). Limitations and opportunities of transcutaneous bilirubin measurements. *Pediatrics*, 129(4), 689–694. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2586>
- Bricca, P., Guinchard, E., & Guitton Bliem, C. (2011). Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfusion Clinique et Biologique*, 18(2), 269–276.
- Bruel, H., Guillemant, V., Saladin-Thiron, C., Chabrolle, J. P., Lahary, A., & Poinot, J. (2000). Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 7(7), 745–747. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)80155-4](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)80155-4)
- Cashore, W. J. (1980). Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 96(3 Pt 2), 521–527. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80860-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80860-2)
- Cashore, W. J., & Stern, L. (1982). Neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatric clinics of North America*, 29(5), 1191–1203. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34254-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34254-7)

- Charrel, M. (1991). Sémiologie biochimique : 1ère et 2ème année de médecine, concours de l'internat de spécialités. Paris, France: Éd. Marketing, 160 p.
- Chekhoun, K., & Zegadi, S. (2017). Dosage de la bilirubine chez le nouveau-né : étude comparative de deux réactifs. Thèse d'exercice, Université Saad Dahlab Blida 1, 114p.
- Chiche, E., & Caulier, A. (2018). Hémoglobinopathies et anémies hémolytiques. *Hématologie*, 24(2), 169–182. <https://doi.org/10.1684/hma.2018.1370>
- Cortey, A. (2018). Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né après sortie de maternité : De la physiopathologie à la pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 1(2), 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2018.04.003>
- Cortey, A., Berry, M., Pernot, F., Lattes, F., Galiay, J. C., & Chevalier, M. (2011). Photothérapie: Critères d'indications et choix des modalités. *Archives de Pédiatrie*, 18(5). [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(11\)70950-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(11)70950-2)
- Da Costa, L. (2011). Anémies hémolytiques du nouveau-né. *Revue de Médecine Interne*, 32, 429–433. [https://doi.org/10.1016/S0246-0513\(11\)51732-8](https://doi.org/10.1016/S0246-0513(11)51732-8)
- Department of Health and Social Security. (1983). Health Services Management: Antiglobulin test – False negative results (HN [Hazard] No. 83/625, 2 pp.).
- Dianienda Mbulu, J. (2018). Profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif de l'ictère néonatal (Cas de l'hôpital Sendwe du 01 janvier au 31 décembre 2017). Mémoire de doctorat en médecine. Université de Lubumbashi, République démocratique du Congo, 69 p.
- Doré, D. (1994). Biochimie clinique. Maloine; Éditions Le Griffon d'argile, 878 pp.
- Du, L., Ma, X., Shen, X., Bao, Y., Chen, L., & Bhutani, V. K. (2021). Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production. *Seminars in perinatology*, 45(1), 151–351. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151351>
- Dussart, A., De Buyst, J., Djeunang, C., Janssens, M., Müller, M. F., Strebelle, E., Mathe, K., Infantino, S., & Malfilâtre, G. (2016). Ictère nucléaire dans un contexte de naissance à domicile. *Revue médicale de Bruxelles*, 37(1), 13–17.
- Erdeve, O. (2020). Management of neonatal jaundice in low-income and middle-income countries. *BMJ Paediatrics Open*, 4(1), e000845. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000845>
- Fenneteau, O., & Maier-Redelsperger, M. (2000). Apport de l'examen du frottis de sang pour le diagnostic de la pathologie constitutionnelle du globule rouge. *Revue*

- Française des Laboratoires, 2000(324), 51–62. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(00\)80310-8](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(00)80310-8)
- Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver International*, 28(5), 592–605. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x>
- Frexinos, J. (1991). *Hépto-gastro-entérologie clinique* (4e éd., 482 pp.). Simep.
- Fu, J., Wang, Q., Zhang, L., Liu, J., & Wang, G. (2022). Serum Bilirubin Level Is Increased in Metabolically Healthy Obesity. *Frontiers in endocrinology*, 12, 792–795. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.792795>
- Gabilan, J. C. (1998). Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. New developments. *Archives de pédiatrie*, 5(11), 1274–1278. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(98\)81248-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(98)81248-7)
- Garcia, F. J., & Nager, A. L. (2002). Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*, 109(5), 846–851. <https://doi.org/10.1542/peds.109.5.846>
- Gewurz, H., Mold, C., Siegel, J., & Fiedel, B. (1982). C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in internal medicine*, 27, 345–372.
- Gourley, G. R. (1997). Bilirubin metabolism and kernicterus. *Advances in pediatrics*, 44, 173–229.
- Gourley, G. R. (2002). Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Seminars in Neonatology*, 7(2), 135–141. <https://doi.org/10.1053/siny.2002.0101>
- Hankø, E., Tommarello, S., Watchko, J. F., & Hansen, T. W. (2003). Administration of drugs known to inhibit P-glycoprotein increases brain bilirubin and alters the regional distribution of bilirubin in rat brain. *Pediatric research*, 54(4), 441–445. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000085169.87948.B6>
- Hansen, T. W. R., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2020). Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiological reviews*, 100(3), 1291–1346. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2019>
- Harmening, D. M. (2018). *Modern blood banking and transfusion practices* (7th ed., 653 pp.). F.A. Davis Company.
- Hasosah, M., Zidan, A., Qurashi, M., Alsahafi, A., Alzahrani, Z., AlGhraibi, A., Qashqari, H., Nabulsi, M., Alenazi, A., Alqahtani, A., Almehaidib, A., & Al-Sarkhy, A. (2022). Clinical characteristics and liver profiles of Dubin-Johnson syndrome in

- neonates: Multicenter retrospective study. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 29(4), 267–271. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.02.006>
- Hengst, J. M. (2003). The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Advances in Neonatal Care*, 3(1), 3–13. <https://doi.org/10.1053/adnc.2003.50010>
 - Henry, R. J. (1965). *Clinical chemistry: Principles and techniques*. Harper & Row. 592 pp.
 - Horn, A. R., Kirsten, G. F., Kroon, S. M., Henning, P. A., Möller, G., Pieper, C., Adhikari, M., Cooper, P., Hoek, B., Delport, S., Nazo, M., & Mawela, B. (2006). Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia: Neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. *South African Medical Journal*, 96(9), 819–824.
 - Howell, P., & Giles, C. M. (1983). A detailed serological study of five anti-Jka sera reacting by the antiglobulin technique. *Vox sanguinis*, 45(2), 129–138. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1983.tb01897.x>
 - Huang, K., Wang, J., Yang, Q., Zhang, G., Zheng, H., Gao, Y., & Zheng, W. (2025). Diagnosing acute bilirubin encephalopathy in neonates using MRI-based deep learning model. *BMC Pediatrics*, 25, 828. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-06150-1>
 - Huang, M. J., Kua, K. E., Teng, H. C., Tang, K. S., Weng, H. W., & Huang, C. S. (2004). Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatric research*, 56(5), 682–689. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000141846.37253.AF>
 - Hulzebos, C. V., van Imhoff, D. E., Bos, A. F., Ahlfors, C. E., Verkade, H. J., & Dijk, P. H. (2008). Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 93(5), F384–F388. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.134056>
 - Iskander, I., Gamaleldin, R., El Houchi, S., El Shenawy, A., Seoud, I., El Gharbawi, N., Abou-Youssef, H., Aravkin, A., & Wennberg, R. P. (2014). Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics*, 134(5), e1330–e1339. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0243>
 - Johnson, L. H., Bhutani, V. K., & Brown, A. K. (2002). System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *The Journal of pediatrics*, 140(4), 396–403. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.123098>

- Johnston, W. H., Angara, V., Bauml, R., Hawke, W. A., Johnson, R. H., Keet, S., & Wood, M. (1967). Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia: A five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics*, 39(1), 88–92.
- Kang, W., Yuan, X., Zhang, Y., Song, J., Xu, F., Liu, D., Li, R., Xu, B., Li, W., Cheng, Y., & Zhu, C. (2020). Early prediction of adverse outcomes in infants with acute bilirubin encephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(7), 1141–1147. <https://doi.org/10.1002/acn3.51077>
- Karimzadeh, P., Fallahi, M., Kazemian, M., Taslimi Taleghani, N., Nouripour, S., & Radfar, M. (2020). Bilirubin Induced Encephalopathy. *Iranian journal of child neurology*, 14(1), 7–19.
- Kc, K., Shakya, S., & Zhang, H. (2015). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: A literature review. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 66(Suppl. 2), 14–20. <https://doi.org/10.1159/000371628>
- Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., et al. (2022). Clinical practice guideline revision: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 150(3), e2022058859. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
- Keren, R., Bhutani, V. K., Luan, X., Nihtianova, S., Cnaan, A., & Schwartz, J. S. (2005). Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: A comparison of two recommended approaches. *Archives of Disease in Childhood*, 90(4), 415–421. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.060079>
- Labrune, P. (1998). Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Archives de pédiatrie*, 5(10), 1162–1167. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(99\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(99)80019-0)
- Labrune, P., Trioche-Eberschweiler, P., & Gajdos, V. (2010). Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. *EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 30(1), 1–6. [https://doi.org/10.1016/S1637-5017\(10\)72450-9](https://doi.org/10.1016/S1637-5017(10)72450-9)
- Lacambra, A. (2014). Prévention anténatale de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1: État des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d'Île-de-France. Thèse de diplôme d'État de sage-femme. Université Paris Descartes, 115 p.

- Lehlimi, M., El Korchi, Z., Chemsî, M., Badre, A., Habzi, A., & Benomar, S. (2020). L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 33(3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2019.11.002>
- Lehmann, C. U., Adams, W. G., Chaparro, J. D., Fiks, A. G., Grout, R. W., Leu, M. G., et al. (2024). Better guidelines and policies: AAP's partnership for policy implementation. *Pediatrics*, 154(1), e2023061360. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061360>
- Maisels, M. J. (2015). Managing the jaundiced newborn: A persistent challenge. *CMAJ*, 187(5), 335–343. <https://doi.org/10.1503/cmaj.122117>
- Maisels, M. J., & McDonagh, A. F. (2008). Phototherapy for neonatal jaundice. *New England Journal of Medicine*, 358(9), 920–928. <https://doi.org/10.1056/NEJMct0708376>
- Maisels, M. J., Bhutani, V. K., Bogen, D., Newman, T. B., Stark, A. R., & Watchko, J. F. (2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*, 124(4), 1193–1198. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0329>
- Malloy, H. T., & Evelyn, K. A. (1937). The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *Journal of Biological Chemistry*, 119, 481–490.
- Mazurier, E. (2011). Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutané. *Archives de pédiatrie*, 18(5), H15–H16. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(11\)70947-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(11)70947-2)
- Messner, K. H., Maisels, M. J., & Leure-DuPree, A. E. (1978). Phototoxicity to the newborn primate retina. *Investigative ophthalmology & visual science*, 17(2), 178–182.
- Miquel, E., Cavelier, B., Bonneau, J. C., & Rouger, P. (2005). Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME): de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). *Transfusion clinique et biologique*, 12(1), 45-55.
- Mitra, S., & Rennie, J. (2017). Neonatal jaundice: Aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(12), 699–704. <https://doi.org/10.12968/hmed.2017.78.12.699>
- Mutombo, A. K., Mukuku, O., Kabulo, B. K., Mutombo, A. M., Ngeleka, A. M., Mutombo, J. D., Kabuya, M. S., Kayembe, C. M., & Luboya, O. N. (2014). Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République

- Démocratique du Congo. The Pan African medical journal, 19, Article 302. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.302.5658>
- Naderi, S., Safdarian, F., Mazloomi, D., Bushehri, E., & Hamidian, R. (2009). Efficacy of double and triple phototherapy in term newborns with hyperbilirubinemia: the first clinical trial. *Pediatrics and neonatology*, 50(6), 266–269. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60075-9](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60075-9)
 - Naudin, C., & Grumbach, N. (2000). *Larousse médical* [Texte imprimé]. Paris, France: Larousse-Bordas, 1219 pp.
 - Nocentini, A., Bonardi, A., Pratesi, S., Gratteri, P., Dani, C., & Supuran, C. T. (2022). Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 37(1), 487–501. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.2020773>
 - Obraska, P., Perlemuter, L., & Quevauvilliers, J. (1973). *Enseignement des centres hospitalo-universitaires*. Masson, 216 pp.
 - Olusanya, B. O., Kaplan, M., & Hansen, T. W. R. (2018). Neonatal hyperbilirubinaemia: A global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(8), 610–620. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30139-1)
 - Olusanya, B. O., Osibanjo, F. B., & Slusher, T. M. (2015). Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 10(2), e0117229. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117229>
 - Olusanya, B. O., Teeple, S., & Kassebaum, N. J. (2018). The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: Findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics*, 141(2), e20171471. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1471>
 - Ostrow, J. D., Pascolo, L., Shapiro, S. M., & Tiribelli, C. (2003). New concepts in bilirubin encephalopathy. *European journal of clinical investigation*, 33(11), 988–997. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01261.x>
 - Par, E. J., Hughes, C. A., & DeRico, P. (2023). Neonatal hyperbilirubinemia: Evaluation and treatment. *American Family Physician*, 107(5), 525–534.
 - Pariente, D. (2001). Échographie abdominale de l'enfant : foie et voies biliaires. *Journal de radiologie*, 82(6), 741–751. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(01\)80019-6](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(01)80019-6)

- Pashapour, N., Nikibakhsh, A. A., & Golmohammadlou, S. (2007). Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urology journal*, 4(2), 91–94.
- Perelman, R., Amiel-Tison, C., & Desbois, J.-C. (1985). *Pédiatrie pratique : Périnatalogie*. Maloine, 2046 pp.
- Perry, A., & Labrune, P. (2023). Troubles constitutionnels du métabolisme de la bilirubine. *Hépatologie*, 39(2), 1–6. [https://doi.org/10.1016/S1155-1976\(23\)47823-0](https://doi.org/10.1016/S1155-1976(23)47823-0)
- Philip, L. (2005). Hemolytic anemia. In *Manual of pediatric hematology and oncology*. Elsevier Academic Press, United States of America.(4th ed.,pp.136–198)
- Philippe, P. (2007). Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. *Presse Médicale*, 36, 1959–1960.
- Quevauvilliers, J. (2009). *Dictionnaire médical avec atlas anatomique*. Elsevier Masson.(6e éd., 1561.pp).
- Reddy, DK et Pandey, S. (2023). Ictère nucléaire. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Ritter, J. K., Chen, F., Sheen, Y. Y., Tran, H. M., Kimura, S., Yeatman, M. T., & Owens, I. S. (1992). A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyltransferase isozymes with identical carboxyl termini. *The Journal of biological chemistry*, 267(5), 3257–3261.
- Robertson, A., Karp, W., & Brodersen, R. (1991). Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta paediatrica Scandinavica*, 80(12), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11798.x>
- Saloojee, H. (2024). Innovative approaches to neonatal jaundice diagnosis and management in low-resourced settings. *South African family practice : official journal of the South African Academy of Family Practice/Primary Care*, 66(1), e1–e5. <https://doi.org/10.4102/safp.v66i1.5833>
- Sbai, A. (2019). Ictère néonatal.Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat, Maroc, 154 p.
- Sist, P., Tramer, F., Urbani, R., Bandiera, A., & Passamonti, S. (2024). Preparation and validation of nanomolar aqueous bilirubin standard solutions. *MethodsX*, 14, 103–123. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.103123>
- Slusher, T. M., Day, L. T., Ogundele, T., Woolfield, N., & Owa, J. A. (2017). Filtered sunlight, solar powered phototherapy and other strategies for managing neonatal jaundice in low-resource settings. *Early Human Development*, 114, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.09.008>

- Smitherman, H., Stark, A. R., & Bhutani, V. K. (2006). Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(3), 214–224. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.02.002>
- Société canadienne de pédiatrie. (2025). Directives pour la détection et la prise en charge de l'hyperbilirubinémie. *Paediatrics & Child Health*, 30(2), 85–92.
- Stevenson, D. K., & Wong, R. J. (2010). Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 15(3), 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.11.004>
- Tatopoulos, A., Hubert, C., Vieux, R., & Hascoët, J. M. (2010). Quel bilan sanguin réaliser avant une sortie précoce de maternité pour prédire un ictère sévère ?. *Journal de gynécologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 39(3), 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.02.006>
- Tietz, N. W. (1995). *Clinical guide to laboratory tests* . W. B. Saunders.(3rd ed., pp. 88–91).
- Tillett, W. S., & Francis, T. (1930). Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, 52(4), 561–571. <https://doi.org/10.1084/jem.52.4.561>
- Trivin, F., & Odievre, M. (1976). Métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né. Progrès récents. *Archives francaises de pediatrie*, 33(3), 293–304.
- Ullah, S., Rahman, K., & Hedayati, M. (2016). Hyperbilirubinemia in neonates: Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A narrative review article. *Iranian Journal of Public Health*, 45(5), 558–568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935699/>
- Uyoga, S., Ndila, C. M., Macharia, A. W., Nyutu, G., Shah, S., Peshu, N., Clarke, G. M., Kwiatkowski, D. P., Rockett, K. A., Williams, T. N., & MalariaGEN Consortium. (2015). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children in Kenya: A case-control and a cohort study. *The Lancet Haematology*, 2(10), e437–e444. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00152-0)
- Valdiguié, P. (2000). *Biochimie clinique* (2e éd., 340 pp.). Éditions Médicales Internationales.
- Van Praagh, R. (1961). Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics*, 28, 870–876. <https://doi.org/10.1542/peds.28.6.870>

- Wainstein, J.-P. (2009). *Le Larousse médical*. Larousse, 1113 pp.
- Wajcman, H., & Moradkhani, K. (2011). Abnormal haemoglobins: detection & characterization. *The Indian journal of medical research*, 134(4), 538–546.
- Walters, M., & Gerarde, H. W. (1970). An ultramicromethod for the determination of conjugated and total bilirubin in serum or plasma. *Microchemical Journal*, 15(2), 231–243.
- Watchko, J. F., & Maisels, M. J. (2022). Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: A review and an approach. *Journal of Perinatology*, 42(6), 695–701. <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01330-8>
- Watchko, J. F., Lin, Z. (2010). Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 15(3), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.11.003>
- Weber, M. L. (1994). *Dictionnaire de thérapeutique pédiatrique* (3e éd., 1388 pp.). Presses de l'Université de Montréal
- Wennberg, R. P. (1991). Cellular basis of bilirubin toxicity. *New York state journal of medicine*, 91(11), 493–496.
- Wennberg, R. P. (2008). Unbound bilirubin: A better predictor of kernicterus? *Clinical Chemistry*, 54(1), 207–208.
- Wojcieszek, A. M., Bonet, M., Portela, A., Althabe, F., Bahl, R., Chowdhary, N., Dua, T., Edmond, K., Gupta, S., Rogers, L. M., Souza, J. P., & Oladapo, O. T. (2023). WHO recommendations on maternal and newborn care for a positive postnatal experience: strengthening the maternal and newborn care continuum. *BMJ global health*, 8(2), e010992. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-010992>
- Xin, J., Luo, Y., Xiang, W., Zhu, S., Niu, H., Feng, J., et al. (2023). Measurement of the burdens of neonatal disorders in 204 countries, 1990–2019: A global burden of disease–based study. *Frontiers in Public Health*, 11, 1282451. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1282451>
- Zarandona, J. M., & Yazer, M. H. (2006). The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. *CMAJ*, 174(3), 305–307. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051489>
- Zhang, M., Tang, J., He, Y., Li, W., Chen, Z., Xiong, T., et al. (2021). Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *BMJ Open*, 11(1), e040182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040182>
- Zimmermann, V. (2000). Ictère néonatal : physiopathologie, étiologie, diagnostic. *La Revue du Praticien*, 50(12), 1367–1371.

