

# République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M<sup>lle</sup> BOUDJELLOUL NAWEL

M<sup>lle</sup> BOUNEB AMINA

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité: ANALYSE BIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE**

THÈME

**Evaluation des paramètres cliniques et  
biologiques chez les nouveaux nés ictériques**

Soutenue publiquement le 26/06/2016

DEVANT LE JURY

Président	M. NEBACHE. S	M.C.B U. Mostaganem
Examineur	M. NEMICHE. S	M.C.B U. Mostaganem
Encadreur	M. AIT SAADA. D	M.C.B U. Mostaganem
Co-Encadreur	M <sup>me</sup> . AIT CHABANE.O	M.A.A U. Mostaganem

*Thème réalisé au l'établissement hospitalière dans la maternité et l'enfance service Néonatalogie unité de laboratoire  
"LALLA KHEIRA "de Mostaganem*

Année Universitaire :

2015-2016

# REMERCIEMENTS

*Ce projet n'aurait pas abouti et vu le jour sans la bénédiction du Bon Dieu, Qui nous a donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail et Qui a entendu nos prières.*

*Nous remercions profondément notre encadreur Mr. AIT AADA.D et notre co-encadreur Mme. AIT CHABANE. O qui n'ont jamais cessé de nous conseiller, orienté et nous encourager, Merci pour votre disponibilité et votre coopération remarquable.*

*Nous remercions également et profondément, l'examineur Mr. S. NEBACHE d'avoir accepté de présider ce jury.*

*Nos sincères remerciements vont droit éventuellement à monsieur le Docteur NEMICHE.S d'avoir accepté de juger et d'enrichir notre travail.*

*Nous tenons à remercier également le personnel de la MATERNITE (Service Néonatalogie) particulièrement Dr M. KOUHIL, Médecin Chef Mme BEN HMEED, Mr ADDA, Melle FATIMA et Melle NACIRA ainsi que le personnel exerçant au laboratoire d'URGENCE dont Mr BENALIOUA B-H, Melles Fatiha et Khadidja... etc. Et ce tant pour leurs encouragements que pour l'aide qu'ils nous ont apporté, leurs critiques et leurs suggestions qui ont fait abouti à bon terme cette modeste étude.*

*Nous adressons nos remerciements à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce mémoire de fin d'études.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation, pour leurs efforts tout au long des années d'études passés à l'université.*

*Nous, BOUNEB AMINA et BOUDJELLOUL NAWEL nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de manière directe ou indirecte à l'aboutissement de ce travail.*

# *Dédicace*

*Je dédie ce précieux travail aux êtres les plus chers au monde, à qui je témoigne mon amour et mon affection pour leur encouragement, leur compréhension et leur patience, qui m'ont su me comprendre et m'ont poussé à apprendre, c'est de vous dont je parle très chers parents. A mes frères **Mohamed** et **Ghali** et toute la famille: «**BOUNEB**». Surtout ma mère sans oublier mon père.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours soutenu, je me permets de citer Souhila, Rouba, Soumia, Ikram, Yasmin, Wissem, Scherazed.... et tous mes amis de la Promotion 2016*

*Sans oublier mon binôme **NAWEL BOUDJELOULL** avec qui j'ai élaboré mon projet de fin d'étude. En fin à tous ceux qui m'apprécient à ma juste valeur.*

**AMINA**



# *Dédicace*

*Je dédie ce précieux travail aux êtres les plus chers au monde, à qui je témoigne mon amour et mon affection pour leur encouragement, leur compréhension et leur patience, qui m'ont su me comprendre et m'ont poussé à apprendre, c'est de vous dont je parle très chers parents. A mes frères **Azzedine**, **Abdou**, et mes sœurs **Amina** et **Oumelkheir** et toute la famille: «**BOUDJELLOUL**». Surtout ma mère sans oublier mon père.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours soutenu, je me permets de citer Zineb, Asmma, Ikram, Yasmin, Wissem, Scherazed.... et tous mes amis de la Promotion 2016.*

*Sans oublier mon binôme **BOUNEB AMINA** avec qui j'ai élaboré mon projet de fin d'étude. En fin à tous ceux qui m'apprécient à ma juste valeur.*

**NAWEL**



# Plan de travail

Introduction.....	01
-------------------	----

## Partie I : Etude bibliographique

### Chapitre I : Anatomie et physiologie du foie et de la vésicule biliaire

1. Anatomie et physiologie du foie.....	03
1.1 Définition.....	03
1.2 Anatomie.....	03
1.3 Dimensions morphologiques du foie.....	04
1.4 Vascularisation.....	05
1.5 Voies biliaires intra et extra-hépatique.....	05
1.6 Structure.....	05
1.7 Physiologie et fonction du foie.....	07
2. Le système biliaires.....	08
2.1 La vésicule biliaire.....	08
2.2 La bile.....	08
2.3 La bilirubine.....	10
2.3.1 Caractère physico-chimique.....	10
2.3.2 Origine de la bilirubine.....	10
2.3.3 Métabolisme de la bilirubine.....	12
2.3.4 Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale.....	15

### Chapitre II : Ictère du nouveau-né

1. Définition de l'ictère.....	16
2. Epidémiologie.....	16
3. Modalités pathogéniques de l'ictère.....	17
4. Circonstance d'ictère néonatale.....	17
5. Principales étiologies des ictères.....	19
5.1 L'ictère à bilirubine non conjuguée « pré-hépatique ».....	19
5.1.1 Ictère physiologique.....	19
5.1.2 Ictère lié aux hémolyse néonatales.....	20
5.1.2.1 Ictère par l'incompatibilité sanguine foeto-maternelles.....	20
5.1.2.2 Hémolyses constitutionnelles.....	21
5.1.3 Ictère de l'hypothyroïdie.....	22
5.1.4 Anomalie de la glucurono-conjugaison.....	23
5.1.4.1 Déficit transitoire de la captation, du transport, de la conjugaison de bili.....	23
- Ictère de lait maternel.....	23
5.1.4.2 Déficit constitutionnels de la glucurono-conjugaison de la bilirubine.....	23
- Ictère de la maladie de Gilbert.....	23
- Ictère des maladies de Crigler-Najjar.....	24
5.2 L'ictère à bilirubine conjuguée.....	24
5.2.1 Cholestases.....	24
5.2.1.1 Astésie des voies biliaires extra-hépatique.....	24
5.2.1.2 Cholestase intra-hépatique.....	24
5.2.1.3 D'autres anomalies des voies biliaires.....	25
5.2.1.4 Cholestases des infections néonatales.....	25
6. Complications et toxicité des hyperbilirunémies non conjuguées.....	26
6.1 Toxicité aiguë.....	27

6.2 Toxicité chronique « ictère nucléaire ».....	27
--	----

### **Chapitre III : Diagnostique clinique et biologique de nouveau-né**

1. Manifestation clinique et biologique chez le nouveau-né.....	28
1.1 Diagnostique clinique .....	28
1.2 Investigation complémentaires .....	28
1.3 Diagnostique biologique.....	29
1.4 Diagnostique étiologique .....	30
2. Traitement médicale .....	31
2.1 Traitement par photothérapie.....	31
2.2 l'albumine.....	35
2.3 L'exanguino-transfusion.....	35
2.4 Traitement pharmacologique .....	37
2.5 Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.....	37
2.6 Immunoglobuline interveineuses .....	37
2.7 Chirurgicale.....	37

### **Partie II : Méthodologie**

1. Objectif.....	38
1.1 Présentation de structure de stage .....	38
2. Matériel et méthode .....	38
2.1 Population étudiée .....	38
2.2 Prélèvement .....	39
2.3 Transport et conservation des échantillons .....	39
2.4 Mesures et controles .....	39
2.4.1 Matériels utilisés .....	39
2.4.2 Les examens biochimiques .....	39
2.4.2.1 Dosage de bilirubine totale (BT) et directe (BD) .....	39
2.4.2.2 Dosage des transaminases (TGO,TGP).....	42
2.4.3 Examen hématologique.....	44
2.4.3.1 FNS.....	44
2.4.4 Examen immunologique .....	46
2.4.4.1 Groupe sanguins/Rhésus .....	46

### **Partie III : Résultats et Discussion**

1. Etudes cliniques et biologiques.....	49
1.1 L'âge d'apparition d'ictère .....	50
1.2 Bilirubine totale et libre .....	50
1.3 Groupage ABO/Rhésus D.....	51
1.4 Test de coombs.....	53
1.5 FNS .....	53
1.6 Transaminase (TGO / TGP).....	53
2. Facteurs maternels et néonataux liée à l'étiologie de l'ictère .....	53
3. Etiologie .....	57
4. Traitement .....	58

#### **Conclusion générale**

#### **Référence bibliographique**

#### **Annexe**



# *Liste des Abréviations*

**AG** : âge gestationnel.

**AAP**: American Académie of Pédiatries.

**BID**: Bilirubine indirecte.

**BD** : Bilirubine direct.

**BT** : Bilirubine total.

**BST** : bilirubine sanguine totale.

**BGT** : bilirubine glucuronyl-transférase.

**BTC** : Bilirubinomètre transcutané.

**BC** : Bilirubine conjuguée.

**BNC** : Bilirubine non conjuguée.

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique.

**CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**EST** : Exsanguino-transfusion.

**GS**: groupe sanguins.

**G6PD** : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase.

**HB** : Hyperbilirubinémies.

**HTA** : hypertension artérielle.

**NFS**: Numération-formule sanguine.

**PAL**: phosphatase alcaline.

**RCIU** : retard de croissance intra-utérin.

**SA** : Semaines d'aménorrhée.

**TCMH** : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

**TGO** : Transaminase glytamo-oxaloacétique.

**TGP** : Transaminase glytamo-pyruvique

**VMG**: volume globulaire moyen.

# Liste des tableaux et des figure

## Liste de figure :

<b>Figure 01.</b> Segmentation du foie .....	04
<b>Figure 02.</b> Structure du foie .....	05
<b>Figure 03.</b> Structure du lobule hépatique .....	06
<b>Figure 04.</b> Schéma de la vésicule biliaire .....	08
<b>Figure 05.</b> La composition de la bile.....	04
<b>Figure 06.</b> Structure chimique de la bilirubine .....	10
<b>Figure 07.</b> Source hémoglobine de la bilirubine .....	11
<b>Figure 08.</b> Métabolisme de la bilirubine .....	14
<b>Figure 09.</b> Nombre de nouveau-né selon le type d'ictère .....	16
<b>Figure 10.</b> Epidémiologie d'ictère néonatale au monde .....	17
<b>Figure 11.</b> L'incompatibilité sanguine foeto-maternelles .....	21
<b>Figure 12.</b> Les principales étiologies d'ictère .....	26
<b>Figure 13.</b> Appareille de bilirubinomètre.....	29
<b>Figure 14.</b> Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement de PTH.....	31
<b>Figure 15.</b> Traitement par photothérapie.....	32
<b>Figure 16.</b> Mécanisme d'action de laphothérapie .....	32
<b>Figure 17.</b> Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie.....	33
<b>Figure 18.</b> Appareil de photothérapie intensive .....	34
<b>Figure 19.</b> Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement d'EST.....	36
<b>Figure 20.</b> Le principal matériel d'exanguino-transfusion.....	36
<b>Figure 21.</b> L'institution dans la maternité et l'enfance –LALLA KHEIRA-.....	38
<b>Figure 22.</b> Coulter FNS .....	45

<b>Figure 23.</b> Les principaux réactifs de GS.....	47
<b>Figure 24.</b> Répartition des cas en fonction de l'âge d'apparition d'ictère .....	50
<b>Figure 25.</b> Répartition des cas en fonction des taux de bilirubine totale .....	51
<b>Figure 26.</b> Répartition des cas en fonction du groupage sanguin ABO .....	51
<b>Figure 27.</b> Répartition des cas en fonction du groupe rhésus Rh.....	52
<b>Figure 28.</b> Répartition des cas en fonction selon la gestation maternelle .....	54
<b>Figure 29.</b> Répartition des cas en fonction selon la voie d'accouchement .....	55
<b>Figure 30.</b> Répartition des cas en fonction du poids à la naissance .....	56
<b>Figure 31.</b> Répartition des cas en fonction du mode d'allaitement.....	56
<b>Figure 32.</b> Répartition des cas en fonction selon le sexe .....	57
<b>Figure 33.</b> Principales d'étiologie de l'ictère néonatal .....	58
<b>Figure 34.</b> Les différents thérapeutiques entreprise chez les patients .....	59
<b>Figure 35.</b> Répartition des cas en fonction du nombre de séance de PTH.....	60
<b>Figure 36.</b> Répartition des cas en fonction du nombre de complication.....	61

## Liste de tableau

<b>Tableau 01.</b> Les différences entre BD et BID.....	13
<b>Tableau 02.</b> Valeurs de référence de bilirubine totale chez le nouveau-né .....	13
<b>Tableau 03.</b> Dosage de la bilirubine totale (BT)et direct (BD).....	40
<b>Tableau 04.</b> Les valeurs de référence en biochimie pédiatrie.....	41
<b>Tableau 05.</b> Dosage de la trnsaminase TGO.....	43
<b>Tableau 06.</b> Dosage de la trnsaminase TGP .....	44
<b>Tableau 07.</b> Les valeurs de référence en hématologie pédiatrique .....	46
<b>Tableau 08.</b> Diagnostique clinique et biologique effectuée chez les nouveau-nés ictériques.....	49
<b>Tableau 09.</b> Présentation des cas en fonction des facteurs de risques .....	54
<b>Tableau 10.</b> Principales étiologie de l'ictère néonatal .....	57
<b>Tableau 11.</b> Traitement thérapeutique et complications.....	59



# **Introduction**

### **Introduction**

L'ictère est de loin le plus fréquent des symptômes observés à la période néonatale, puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés. L'ictère à bilirubine libre concerne 60% des nouveaux nés à terme et 90% des prématurés. Son incidence est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, et des sorties précoces des maternités et des services de pédiatrie.

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

Il s'agit d'une manifestation banale au cours de la première semaine de vie, mais qui peut toutefois atteindre dans certains cas une intensité telle qu'elle fait courir le risque de l'ictère nucléaire, une complication de haute gravité, due à la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux. Il ne se manifeste pas chez les nouveau-nés à terme dont la concentration de bilirubine sanguine totale demeure inférieure à 340  $\mu\text{mol/l}$ , et elle est très rare si cette concentration ne dépasse pas 425  $\mu\text{mol/l}$ . Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement [1].


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

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

Les objectifs de ce travail sont donc:

- d'étudier la fréquence de cette pathologie selon une période d'étude choisie,

- d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives chez les patients,
- et de discuter les modalités thérapeutiques les plus adéquats à adopter chez les malades.



# I

## **Anatomie et physiologie du foie et de la vésicule Biliaire**

## 1. Anatomie physiologique du foie

### 1.1. Définition

Le foie est un organe abdominal impair et asymétrique, logé chez l'homme dans l'hypocondre droit, la loge sous-phrénique droite, la partie supérieure du creux épigastrique puis atteint l'hypocondre et qui assure trois fonctions vitales: une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage. C'est le plus volumineux des viscères humains (deux pour cent du poids corporel, soit une moyenne de 1 500 grammes) et l'organe du corps humain qui effectue le plus grand nombre de transformations chimiques. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen : cet organe est partiellement protégé par les côtes.

Le foie est séparé des poumons et du cœur par le diaphragme. Il est localisé à droite de l'estomac, au dessus du duodénum et de l'angle colique droit [1].

### 1.2. Anatomie

Le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments. Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs:

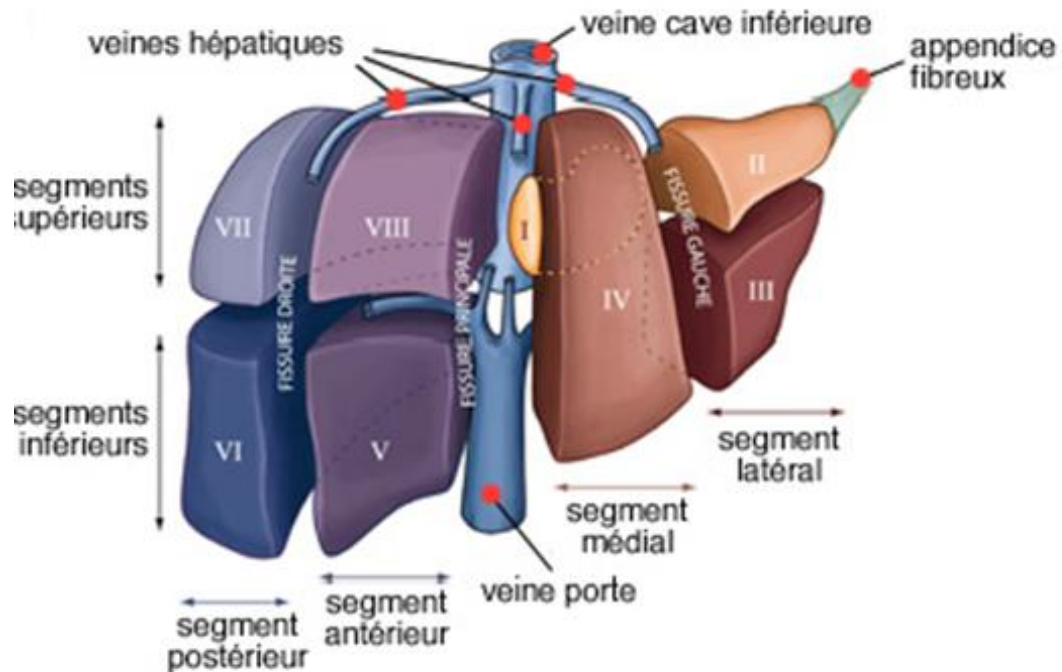
1. La veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral du secteur paramédian gauche.
2. La veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit).
3. La veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit) [1].

Les branches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit **segments** numérotés de I à VIII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre:

- le segment **I** correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave.
- le segment **II** correspond au secteur postérieur gauche.
- les segments **III** et **IV** correspondent au secteur antérieur gauche.
- le segment **V** correspond à la partie inférieure et le segment **VIII** à la partie supérieure du segment antérieur droit.

- le segment **VI** correspond à la partie inférieure et le segment **VII** à la partie supérieure du segment postérieur droit (**Figure 1**).

Ainsi, le foie droit contient les segments **V**, **VI**, **VII** et **VIII** et le foie gauche comprend les segments **II**, **III** et **IV** [1].



**Figure 01.** Segmentation du foie [1].

### 1.3. Dimensions morphologiques du foie

La division anatomique du foie divise le foie en deux lobes séparés par le ligament falciforme :

- Le lobe droit (deux tiers du volume) comprend le foie droit plus le segment **IV**.
- Le lobe gauche (un tiers du volume) comprend le foie gauche moins le segment **IV**: il contient donc les segments **II** et **III** [2].

En chirurgie, on décompose le foie en deux héli-foies : foie droit (segments **I**, **II**, **III**, **IVa** et **IVb**) et foie gauche (segments **V**, **VI**, **VI**, **VII** et **VIII**). Le foie gauche reçoit la branche gauche de division de l'artère hépatique et de la veine porte, le foie droit la branche droite. Cette segmentation est essentielle pour la chirurgie hépatique puisqu'elle permet l'ablation d'un segment sans gêner la vascularisation des autres segments. Il est entouré de la capsule de Glisson, composée de feuillets péritonéaux ; c'est cette capsule qui véhicule la

sensation douloureuse (le foie n'étant pas innervé il ne peut pas véhiculer les douleurs) [2], (Figure 2).

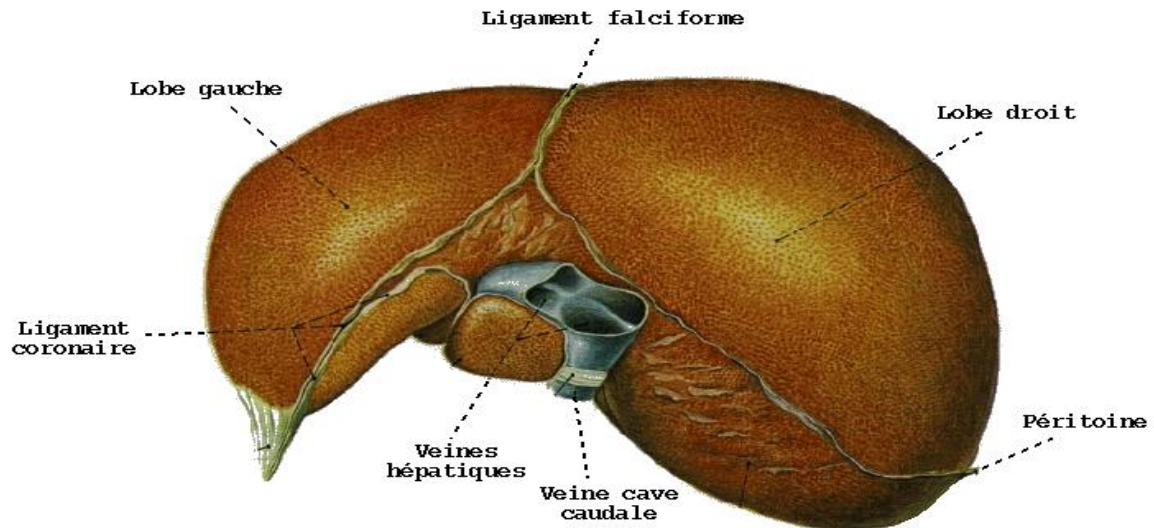


Figure 02. Structure du foie [2].

#### 1.4. Vascularisation

L'apport sanguin est réalisé par l'artère hépatique, amenant le sang oxygéné, et par la veine porte ramenant le sang du tube digestif riche en nutriments en période post-prandiale. Le sens de ces deux vaisseaux se mélange dans les sinusoides hépatiques qui cheminent entre les travées d'hépatocytes pour se réunir dans une veine centrolobulaire. Le retour veineux du foie s'effectue par les veines hépatiques, également appelées veines sus-hépatiques, qui se jettent dans la veine cave inférieure [2].

#### 1.5. Voies biliaires intra et extra-hépatiques

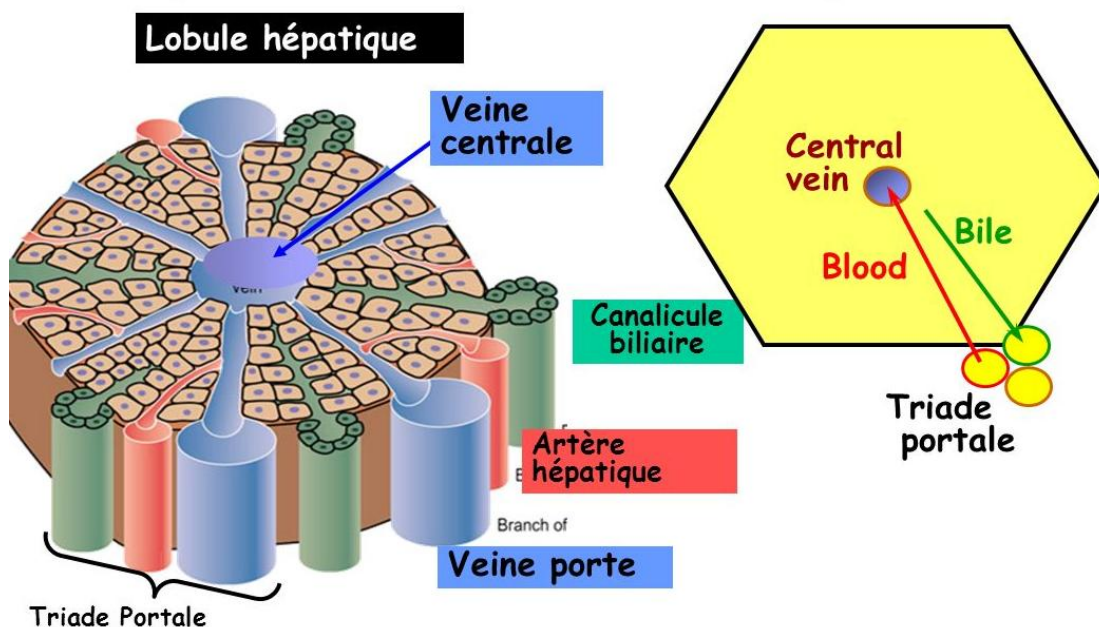
Les hépatocytes sécrètent la bile dans les canalicules biliaires qui confluent et forment les canaux hépatiques droit et gauche dont la réunion forme le canal hépatique commun qui quitte le foie au niveau du hile hépatique. Le canal cystique issu de la vésicule biliaire se jette dans le canal hépatique commun qui devient le cholédoque, lequel s'abouche dans le duodénum [2].

#### 1.6. Structure

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

- Cellules des canaux biliaires.
- Cellules endothéliales.
- Cellules de Kûppfer (macrophage).
- Cellules de Ito (fonction métabolique de la vitamine A et des lipides, et fabrique la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales).
- Lymphocytes hépatocytaires et les cellules ovales (cellules pluripotente) ayant pour fonction de la régénération des hépatocytes et endothéliales.

Les cellules hépatiques sont groupées à l'intérieur du foie en formations spéciales. Les lobules hépatiques sont donc des groupements de cellules hépatiques, de forme polyédrique, dont l'agencement est déterminé par la disposition des vaisseaux et des voies biliaires intra hépatiques. Les lobules hépatiques sont séparés les uns des autres par des travées de tissu conjonctif, auxquelles on donne le nom d'espace porte ou espace de Kiernan, où cheminent des vaisseaux et des canaux biliaires intra hépatique [2, (Figure 3)].



**Figure 03.** Structure du lobule hépatique [2].

Le lobule hépatique se présente comme un livre dont le dos serait la veine centrale et les pages des tranches d'hépatocytes. A la périphérie des lobules se trouvent des formations étoilées nommées espaces portes. Ils sont occupés par des vaisseaux issus de la veine porte et de l'artère hépatique ainsi que par les canaux biliaires [2].

## 1.7. Physiologie et fonction du foie

Le foie est la glande la plus volumineuse de l'organisme des vertébrés. Il remplit de nombreuses fonctions métaboliques, et il a été désigné avec raison comme le laboratoire central de l'organisme, car il réalise un grand nombre de biosynthèses, et fournit de nombreux composés au plasma sanguin et à la bile [2].

### a/ Fonction Nutritionnelle

Rôle dans le métabolisme des glucides:

- Décomposition de l'insuline et d'autres hormones.
- Néoglucogenèse (formation de glucose à partir d'acides aminés).
- Glycogénolyse (formation de glucose à partir de glycogène).
- Glycogénogénèse (formation de glycogène à partir de glucose).

Rôle dans le métabolisme des lipides:

- Synthèse de cholestérol.
- Dégradation du cholestérol en acides biliaires (le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol).
- Production de triglycérides.
- Synthèse de lipoprotéines.

### b/ Fonction Sanguine

Rôle dans le métabolisme des protéines:

- Production des facteurs de coagulation (**I** (fibrinogène) **III**, **V**, **VII**, **IX**, **XI**).
- Destruction des hématies et leucocytes vieilliss, ainsi que de certaines bactéries présentes dans le sang.
- Transformation de la bilirubine libre en bilirubine conjuguée.

Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie dans le sang (et plus précisément le plasma). En effet, il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. On dit qu'il est hypoglycémiant (stockage de glucose sous forme de glycogène) ainsi qu'hyperglycémiant (libère du glucose dans le sang après avoir fait une glycogénolyse).

### c/ Fonction Antitoxique

- Destruction des toxines et des médicaments (clairance hépatique).
- Conversion de l'ammoniac en urée.

## d/ Fonction Martiale

- Stockage d'une multitude de substances, dont la vitamine B 12, le fer, le cuivre et le glucose (sous forme de glycogène). Celles-ci sont récupérées lors de la destruction des vieilles hématies [2].

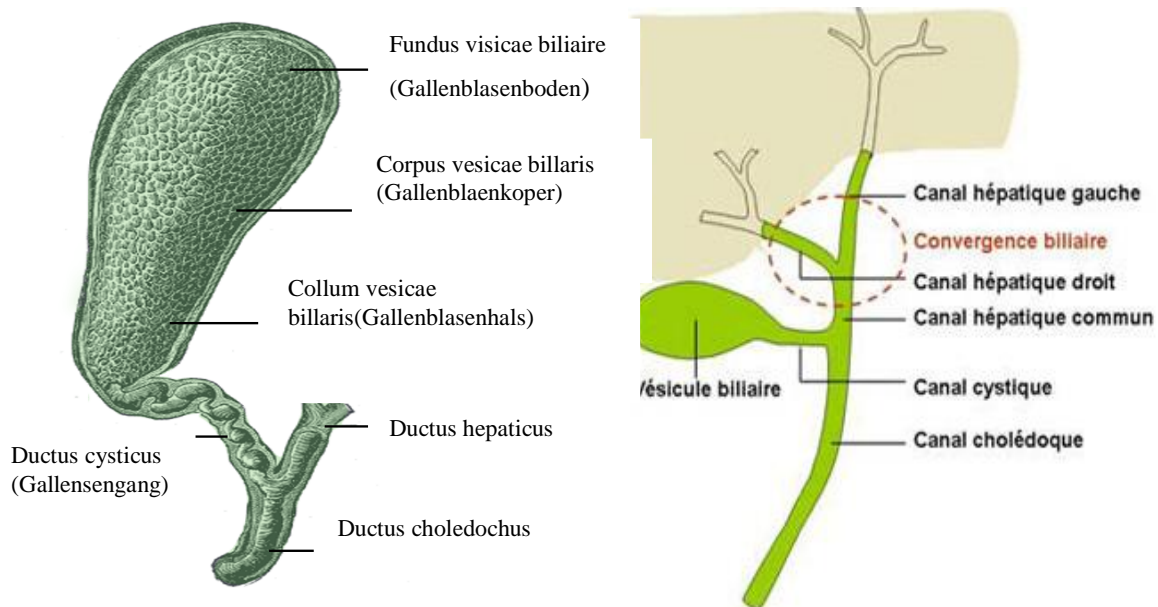
## 2. Système biliaire:

Les voies biliaires vont permettre d'évacuer la bile sécrétée par le foie vers le tube digestif [3].

### 2.1. Vésicule biliaire

La vésicule biliaire est une poche musculieuse verte à paroi mince, d'une longueur d'environ 10 cm, A peu près de la taille d'un kiwi, elle est logée dans une fossette peu profonde de la face inférieure du foie. La vésicule biliaire la plus grande partie du foie, est recouverte de péritoine viscéral.

Elle stocke la bile produite par le foie en période inter prandiale. Cela évite d'exposer inutilement la muqueuse digestive pendant la période de jeûne aux sels biliaires qui sont toxiques pour les entérocytes [3], (Figure 4).



**Figure 04.** Schéma de la vésicule biliaire [3].

### 2.2. La bile

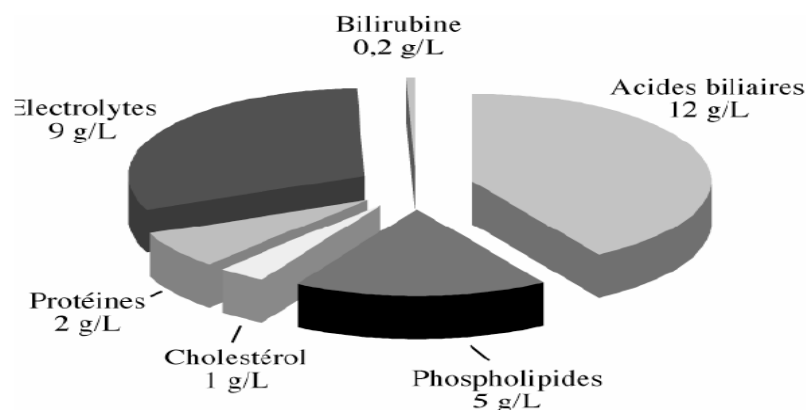
D'après les fonctions du foie ; la bile représente la **sécrétion exocrine du foie** : son principal rôle est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires. Chez l'homme, les hépatocytes secrètent quotidiennement environ 1L de bile. La bile est un liquide jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire), son pH est basique entre 7.6 et 8.6. La bile est principalement formée d'eau (97% pour la bile hépatique et 87% pour la bile vésiculaire) et

d'acides biliaries, de cholestérol, de phospholipides appelés lécithines, de pigments biliaries et d'ions notamment de bicarbonates.

La bile est sécrétée en continu par le foie, puis éventuellement stockée dans la vésicule biliaire qui la concentre ce qui explique une composition différente pour la bile hépatique et la bile vésiculaire [3].

### A- Composition de la bile

La bile est composée à 97% d'eau; mais également d'électrolytes, de sels biliaries au rôle détergent, de cholestérol et de bilirubine qui, en traversant le colon donnera la couleur marron des fèces du fait de sa dégradation par des enzymes bactériennes se trouvant dans le colon. Le cholestérol biliaire est à l'origine de pathologie telle que la cholécystite [3]; la composition de la bile est illustrée dans la (Figure 5).



**Figure 05.** La composition de la bile [3].

Les autres critères de la bile sont conclue suit:

- Fluide jaune-verdâtre, basique (pH compris entre 7.6 et 8.6).
- Produite en continu par le foie à raison de 0.5 à 1 L par jour.
- La bile hépatique est différente de la bile vésiculaire (plus concentrée).

### B- Fonction de la bile

Les principales fonctions de la bile sont: absorption des lipides, élimination du cholestérol et de certains déchets de l'organisme (bilirubine), rôle de transporteur membranaire hépato - biliaries ++ [3].

## 2.3. La Bilirubine

La bilirubine est un pigment tétra-pyrrolique qui dérive du catabolisme de l'hémoglobine et aussi d'autres hémoprotéines (cytochromes, catalases...) .Elle est formée dans le foie, la moelle osseuse et la rate, transportée vers le foie pour être conjuguée, éliminée par la voie biliaire et déconjuguée pour être dégradée dans l'intestin sa formule brute  $C_{33}H_{36}N_4O_6$  [13].

### 2.3.1. Caractères physico-chimiques

La bilirubine est formée de 4 cycles pyrroles disposés de façon grossièrement linéaire. Elle porte deux fonctions acides qui pourraient lui assurer une certaine hydro solubilité; mais ces fonctions sont masquées par leur interaction avec des fonctions NH de la molécule.

La bilirubine, du fait de sa liposolubilité peut passer dans le système nerveux central chez le nouveau-né. Une hyperbilirubinémie majeure ( $> 150$  mg/l) peut entraîner des lésions nucléaires graves [13], (Figure 6).

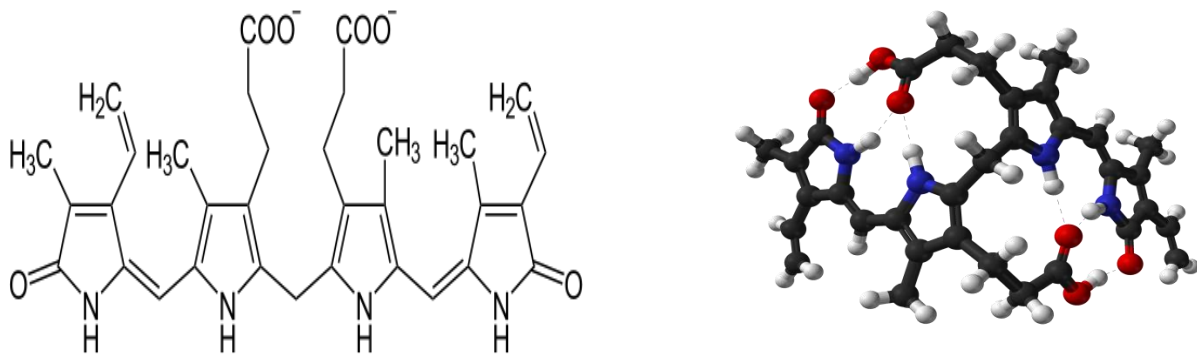


Figure 06. Structure linéaire et dimensionnelle chimique de la bilirubine [13].

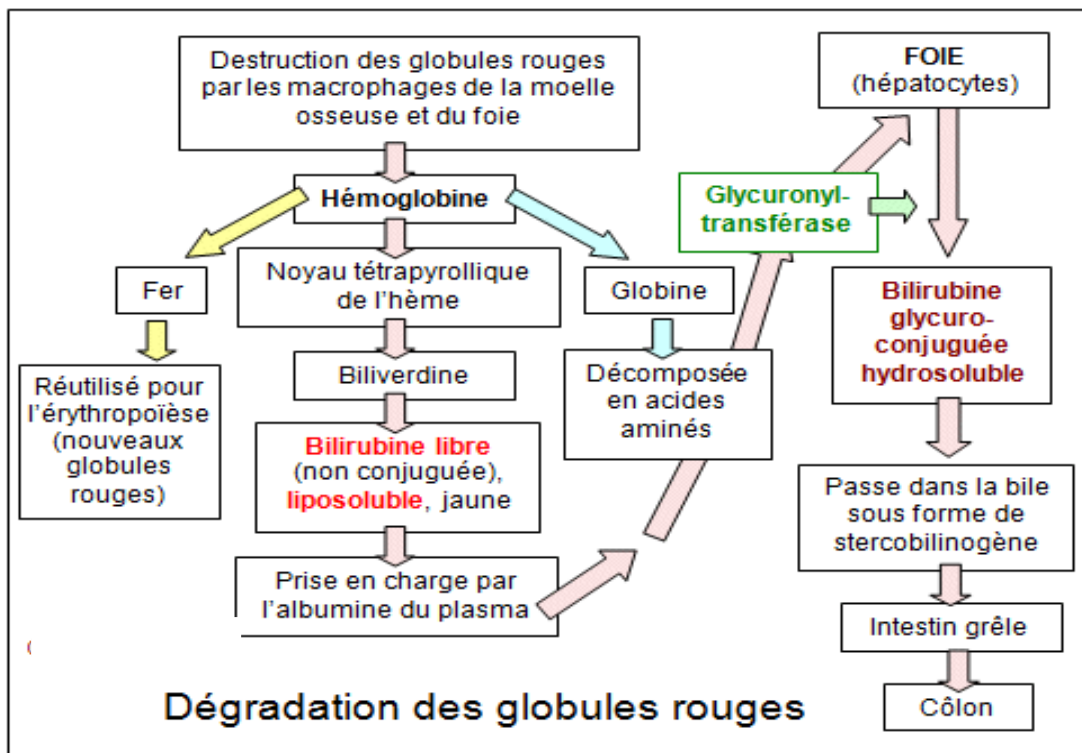
### 2.3.2 Origine de la bilirubine

#### A- Source hémoglobinique

La principale fonction accomplie par les érythrocytes est le transport sanguin de l'oxygène grâce à l'hémoglobine. Par ailleurs, ils constituent le support de la viscosité de sang en raison de leur nombre important. A mesure que les érythrocytes vieillissent (après 120 jours chez l'adulte et 70 jours chez les nouveau-nés), leur membrane plasmique s'altère, ce qui abolit leur plasticité. Ainsi, ils sont retenus par les macrophages de foie, de la moelle osseuse et de la rate. Ces phagocytes sont alors responsables de l'hémolyse physiologique des érythrocytes. La destruction des érythrocytes conduit à la libération d'hémoglobine, qui est ensuite dégradée en globine, fer et hème.

- Les chaînes de globine sont scindées, ce qui libère leurs unités structurales, les acides aminés; ces derniers serviront à la synthèse de nouvelles protéines.

- Des atomes de fer qui sont recyclés et réutilisés pour l'érythropoïèse.
- La scission de l'hème permet la libération des biliverdines qui sont transformées, au sein des macrophages, en bilirubine [13], (**Figure 07**).



**Figure 07.** Source hémoglobinique de la bilirubine [12].

## B- Source héminique

Une partie de la synthèse de bilirubine résulte de la transformation de diverse constitution héminiques mais non hémoglobinique; cette partie de la synthèse de bilirubine est mise en évidence par l'incorporation très précoce-quelque heure-de précurseurs radioactifs de l'hème dans la bilirubine. Cette incorporation, étudiée surtout avec de l'acide delta-aminolévulinique radioactif, précède même le pic qui, vers les 24-48 heures, traduit l'incorporation dans la bilirubine est d'origine hépatique, puisqu'elle persiste sur un montage de foie isolé perfusé. Elle est attribuée au renouvellement rapide de diverse structure héminique intra-hépatique, telles la catalase et divers cytochromes [15].

On a longtemps estimé que cette source de bilirubine était quantitativement peu importante, de l'ordre 5% de toute la bilirubine formée. Aussi pensait-on que la bilirubine héminiques n'avait qu'un intérêt théorique. Des études récentes faites chez l'homme ont montré qu'on avait méconnu l'importance de cette source parce qu'on s'était borné à interpréter l'incorporation d'un précurseur radio marqué de l'hème à la bilirubine circulant dans le

plasma. Or une telle technique méconnaît la fraction de bilirubine synthétisée par le foie mais aussitôt excrétée dans la bile. de fait, si on s'appuie sur les calculs obtenus à partir de cinétiques de a radio-bilirubine, la production de bilirubine hépatique pourrait représenter quelques 30 à 40% de la bilirubine fabriquée dans l'organisme. On pourrait ainsi expliquer. Au moins partiellement, l'hyperbilirubinémie observée au cours du jeûne. Cette situation s'accompagne en effet d'une augmentation considérable, de l'ordre 300% de l'activité de l'hème oxygénase [15].

### **2.3.3. Métabolisme de la bilirubine**

Le métabolisme de la bilirubine se déroule en trois temps :

- Un transport plasmatique
- Un temps hépatique
- Une dégradation de la bilirubine dans l'intestin.

#### **A- Etape pré-hépatique « Transport plasmatique »**

- **Dans le système réticulo-endothélial**

L'hème provient de la dégradation des érythrocytes (80 %), mais aussi des cytochromes (20 %). Elle est ensuite transformée en biliverdine grâce à l'hème oxygénase, puis en bilirubine grâce à la biliverdine réductase [30, 31] ensuite la bilirubine est déversée dans le secteur vasculaire [31].

- **Dans le sang**

La bilirubine est déversée par les macrophages dans le sang circulant. La molécule de ce pigment jaune rougeâtre qui apparaît dans le sang de la veine splénique est la bilirubine libre, non conjuguée (BNC), insoluble dans l'eau (Tableau 01) et donc prise en charge par le transporteur non spécifique du plasma le sérum albumine [4].

#### **B- Etape hépatique « Métabolisme hépatique »**

La bilirubine libre transportée par le plasma parvient jusqu'au foie, c'est le temps hépatique qui constitue le temps essentiel du métabolisme des pigments biliaires [5]. La bilirubine liée de manière réversible au sérum albumine est captée par une protéine de transport membranaire et déversée dans le cytoplasme, elle est liée alors à une protéine cytoplasmique, la ligandine qui semble jouer un rôle essentiel, un rôle de protection de l'hépatocyte vis-à-vis de l'action toxique de la bilirubine, en l'excluant des sites cellulaires vulnérables.

La conjugaison se fait principalement avec l'acide glucuronique grâce à une enzyme du réticulum endoplasmique, la bilirubine- glucuronyl transférase ou BGT. Lorsque les fonctions hépatiques sont normales, la bilirubine est totalement transformée dans le foie en bilirubine conjuguée. La bilirubine conjuguée hydrosoluble sera ensuite excrétée dans la bile [6].

**Tableau 01.** Les différences entre BD et BID [14].

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

On a dit qu'il y a hyperbilirubinémies pathologique lorsque le taux de la bilirubine est supérieur aux valeurs normales (**Tableau 2**) pour la bilirubine totale.

**Tableau 02.** Valeurs de référence de bilirubine totale chez le nouveau né [23].

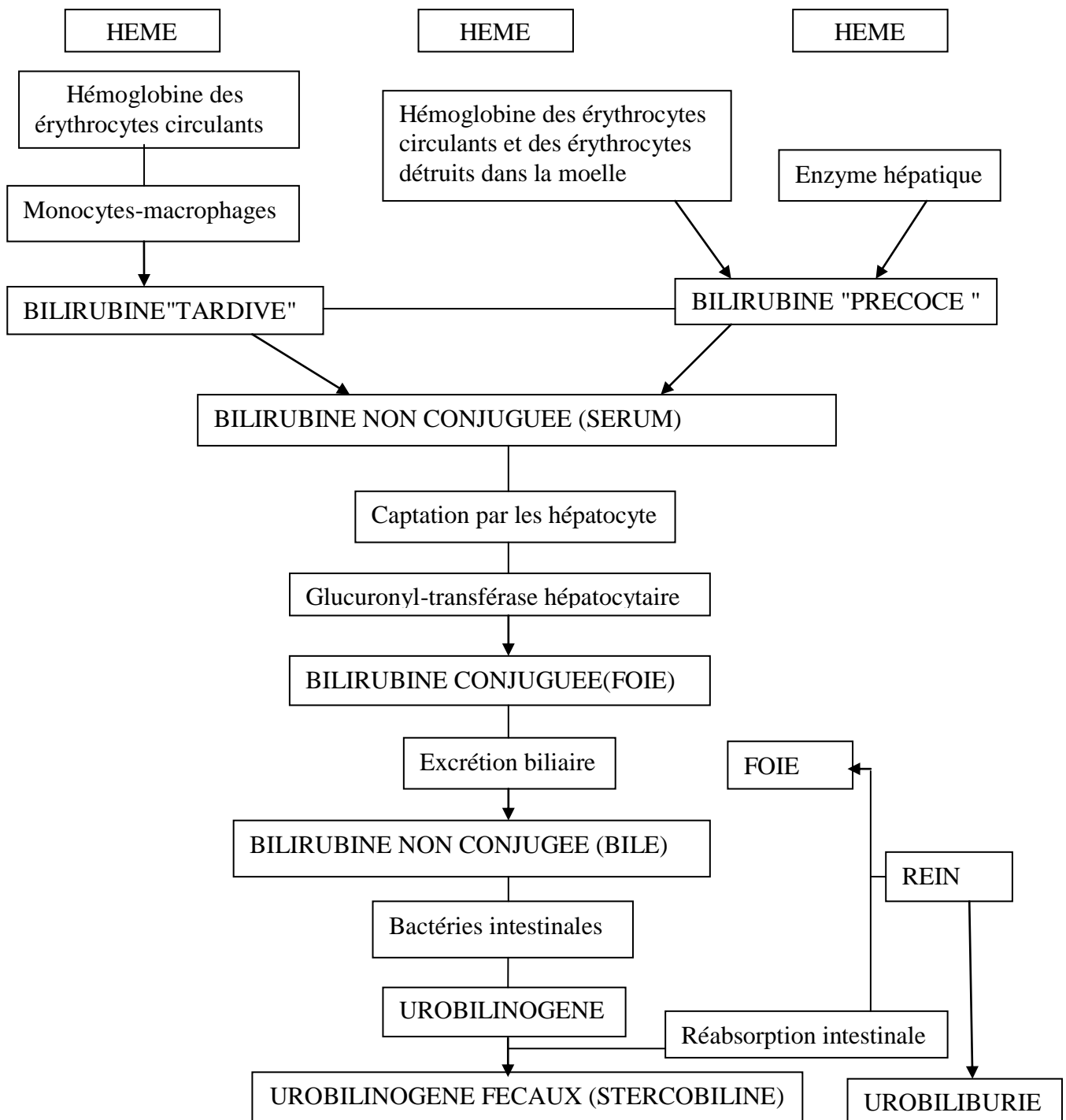
Age du nouveau né	Valeur normale pour la bilirubine totale
12 heures	< 60 mg/L (103 µ mol/L)
2j	< 85 mg/L (145 µ mol/L)
3j	< 115 mg/L (196 µ mol/L)
4 j à 5j	< 88 mg/L (150 µ mol/L)
5j à 15j	Baisse progressive jusqu'aux valeurs de l'adulte (11 mg/L)

### **C- Etape post-hépatique: Dégradation de la bilirubine dans l'intestin**

La bilirubine directe acheminée dans la bile vers l'intestin où elle est déconjugée et réduite [7], par des bactéries de la flore intestinale en deux molécules chromogènes de

structure voisine; l'urobilinogène et le stercobilinogène. Secondairement, celles-ci sont transformées en urobiline et stercobiline, pigments brun verdâtre éliminés dans les fèces [8].

Une partie de la bilirubine non conjuguée peut être réabsorbée par la muqueuse intestinale [9], et effectue un cycle entéro-hépatique grâce auquel après avoir été libérée dans le sang qui circulant pour être filtré par le rein et transformé en urobiline dans l'urine [11]. Ce mécanisme est démontré dans la (Figure 8).



**Figure 08.** Métabolisme de la bilirubine [11].

### 2.3.4 Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale

#### ❖ Production augmentée de bilirubine en période néonatale

Dans les premiers jours de vie, la production de la bilirubine est augmentée. Celle-ci est le reflet d'une polyglobulie physiologique chez le nouveau-né associée à une durée de vie diminuée des érythrocytes; mais aussi de l'activité importante de l'hème oxygénase. La production de bilirubine chez un nouveau-né est estimée à 8,5 mg/kg/24 h; soit deux à trois fois plus élevée que chez l'adulte [11].

#### ❖ Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale

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

- de l'immaturation hépatique : l'activité de la glycuronyl-transférase débute après la naissance et dépend de la qualité et de la quantité d'alimentation,
- d'un cycle entéro-hépatique augmenté,
- et d'une élimination digestive diminuée [11].

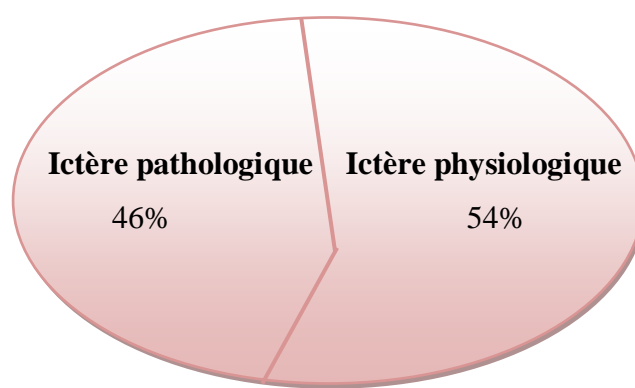


# II

**Ictère du nouveau-né**

## 1. Définition

L'ictère, ou la jaunisse du nouveau-né, se présente lors des premiers jours de vie, chez environ 60% des nouveau-nés à terme et 80 % des prématurés. Il est la manifestation clinique d'une augmentation de la bilirubine non conjuguée ou conjuguée dans sang. Elle se traduit par une coloration jaune de la peau et les yeux, due à une production excessive ou à une rétention de la bilirubine [13]. La jaunisse est toutefois fréquente chez le nouveau-né car le foie, qui fabrique les enzymes métabolisant la bilirubine, est relativement immature. De plus, les érythrocytes sont plus nombreux chez les nouveau-nés que chez les adultes; à la naissance, ils seront détruits en quantité importante [13]. On distingue principalement deux types d'ictère (Figure 9):



**Figure 09.** Nombre de nouveau né selon le type d'ictère [13].

## 2. Epidémiologie

Il est délicat d'évaluer l'incidence vraie de l'ictère du nouveau-né en raison des difficultés de définition. En France l'incidence n'est pas connue précisément. Elle est estimée à 60% chez les nouveau-nés à terme (90% chez le prématuré). Environ 6-10% des nouveau-nés à terme ont une bilirubinémie  $> 220 \mu\text{mol/l}$ . Au Royaume Uni, en 2001, l'incidence est de 5,5/1000 naissances d'ictère sévère (Bilirubinémie supérieure à  $350\mu\text{mol/l}$ ). 174 cas d'ictères nucléaires ont été recensés aux USA (1/100 000 naissances) et le même chiffre d'incidence est avancé en Europe. L'incidence des cholestases néonatales est estimée à 1/2500 naissances [13], (Figure 10).



**Figure 10.** Epidémiologie d'ictère néonatale au monde [13].

### 3. Modalités pathogénique de l'ictère

Les modalités pathogéniques qui aboutissent à une pré-tention de bilirubine et donc à un ictère, sont classiquement au nombre de trois, théoriquement distincts mais ces mécanismes, sont le plus souvent associés pour constituer des ictères mixtes. L'ictère peut résulter en effet :

- Soit d'un excès de production de la bilirubine libre par hémolyse exagérée : ce sont les ictères hémolytiques ou pré hépatiques.
- Soit d'un défaut de conjugaison de la bilirubine par l'hépatocyte, il s'agit alors de l'ictère par insuffisance hépatique.
- Soit d'un obstacle à l'écoulement de la bile dans les voies biliaires ; aboutissant à un ictère post hépatique ou cholestatique [4].

### 4. Circonstance d'ictère néonatale

#### 4.1. Circonstances physiologiques

L'ictère est fréquent chez le nouveau-né en raison de circonstances physiologiques particulières propres à son métabolisme. Il existe une production accrue de bilirubine par rapport à l'adulte, due à un taux élevé d'hémoglobine à la naissance et à une durée de vie des globules rouges plus courte, estimée à 80 jours au lieu de 120 chez l'adulte [4].

Une immaturité hépatique favorise l'hyper bilirubinémie par une diminution de la captation hépatocytaire de la bilirubine et par un déficit des systèmes de conjugaison notamment de la UDP-glycuronyltransferase. L'absence de flore bactérienne ne permet pas la transformation de la bilirubine conjuguée en urobilinogène, celle-ci est alors réabsorbée et de

conjuguée [5]. De plus, une alimentation retardée responsable d'une stase digestive peut majorer ce phénomène avec une augmentation du cycle enterhépatique de la bilirubine.

Une inhibition de la glucurono-conjugaison lors de l'alimentation du nouveau-né par lait maternel majore l'ictère. Le lait maternel a en effet une activité lipoprotéine lipase excessive favorisant la libération d'acide gras qui va alors inhiber la glucurono-conjugaison [5].

#### **4.2. Circonstances pathologiques**

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

Plusieurs situations vont être la cause d'une hypoalbuminémie comme la prématurité. La bilirubine circulant dans le sang sous forme liée à l'albumine, toutes les situations modifiant l'albuminémie vont majorer le risque lié à l'ictère. L'albumine possède un site de liaison de forte affinité pour la bilirubine, et au moins un site de faible affinité a été identifié. En situation normale, la proportion de bilirubine plasmatique circulant sous 13 formes liées à l'albumine est voisine de 99 %. Un certain nombre de ligands peut réduire la réserve de fixation de la bilirubine sur l'albumine, soit par compétition sur le site à faible affinité, soit en modifiant la conformation de la protéine. Chez le nouveau-né, des études rapportent une modification de la capacité de fixation de la bilirubine par l'albumine in vitro lors d'un traitement par ibuprofène [7], ces résultats sont néanmoins controverses [8]. La prématurité est aussi la cause d'une plus grande immaturité hépatique majorant également l'ictère en réduisant l'épuration de la bilirubine. De plus le nouveau-né prématuré est plus sensible à la toxicité de la bilirubine de par une plus grande perméabilité de sa barrière hémato-méningée [5].

D'autres conditions vont augmenter la formation de bilirubine. C'est le cas des hémolyses immunologiques ou constitutionnelles. Un antécédent familial sera recherché systématiquement ainsi qu'une origine ethnique particulière, notamment en cas d'ictère survenant précocement dans les 24 premières heures de vie. Des hématomes cutanés et bosses serosanguines, céphalématomes ainsi qu'une polyglobulie vont augmenter la dégradation de l'hème et favoriser l'ictère [5].

Enfin, le jeune contribue à aggraver l'ictère chez le nouveau-né par augmentation de la production de bilirubine par stimulation de l'activité de l'hème oxygénase, augmentation de

l'activité du cycle entéro-hépatique, et par conséquent de la réabsorption de la bilirubine en raison du ralentissement du transit intestinal [4].

En plus de ces facteurs majorant l'hyperbilirubinémies, des facteurs de sensibilité accrue à la toxicité de la bilirubine par fragilisation de la barrière hémoméningée peuvent être associés comme la prématurité, une infection, une déshydratation, une anoxie ou une acidose [9].

#### **4. Principales étiologies des ictères**

Les causes d'ictères pathologiques sont très nombreuses. On distingue deux catégories 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 qui se caractérisent par une augmentation dans le sang de bilirubine avant sa transformation chimique dans le foie.
- Les ictères à bilirubine conjuguée directe ou hydrosoluble. Ces deux types de bilirubine correspondent à deux étapes différentes du métabolisme de la bilirubine.

#### **5.1. L'ictère à bilirubine non conjuguée « pré-hépatiques »**

Ils sont les plus fréquents et représentent 99% des ictères néonatales. Due à une production excessive de BNC il s'agit d'un ictère hémolytique dans 95 % des cas, cela est dû à la destruction excessive des érythrocytes de manière congénitale ou acquise. Cet ictère peu intense est associé à une pâleur (anémie). Le foie est normal mais la rate augmente de volume (splénomégalie). Les urines sont claires mais les selles sont hypercolorées de bilirubine précoce: l'érythropoïèse est inefficace dans 5% des cas; il n'y a pas d'hémolyse mais diminution de l'élimination de la BNC, on retrouve un urobilinogène fécal normal ou diminué et l'urobilinurie est normale. Les urines et les selles sont normales. Le raisonnement physiopathologique permet de s'orienter parmi les ictères à bilirubine non conjuguée en distinguant ceux par augmentation de la production et ceux par diminution de l'élimination de la bilirubine [16].

##### **5.1.1 Ictère physiologique**

L'ictère simple du nouveau-né, dit physiologique est fréquent surtout chez les prématurés et il s'observe chez 30 à 50% des enfants normaux [16]. Il est le reflet d'un déséquilibre 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 est dû à l'immaturité des cellules du foie (capacité en glucuronyl-transférase est insuffisante pour

conjuguee la bilirubine libérée en grande quantité par l'hémolyse néonatale) et au plus faible taux d'albumine dans le sang de l'enfant [17].

En général l'ictère physiologique est peu intense, il apparaît vers le 2<sup>ème</sup> jour après la naissance et disparaît spontanément avant le 10<sup>e</sup> jour; sa disparition s'annonce par la coloration des urines [17].

### 5.1.2 Ictère lie aux hémolyses néonatales

L'ictère est généralement précoce et intense. Une pâleur cutanée est souvent associée, témoin de l'anémie. Une hépato-splénomégalie est souvent retrouvée, d'importance variable. Le foie et la rate sont les deux organes de destruction des globules rouges et aussi le siège de l'érythropoïèse réactionnelle chez le fœtus et le nouveau-né [2]. Deux grands groupes d'étiologies sont retrouvés :

- ✓ Les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires.
- ✓ Les hémolyses constitutionnelles.

#### 5.1.2.1 Ictère par l'incompatibilité sanguine fœto-maternelles

Chez le nouveau-né, en plus de cette destruction normale, il existe des maladies qui provoquent une destruction prématurée des érythrocytes. C'est le cas notamment des incompatibilités sanguines fœto-maternelles (système Rhésus ou ABO). Les globules rouges sont détruits en grand nombre; le foie est débordé et ne peut métaboliser toute cette bilirubine libre qui lui arrive et dont le taux sanguin augmente [18].

##### a- Les allo-iso immunisations rhésus

L'ictère par incompatibilité rhésus apparaît précocement au cours de vingt-quatre premières heures de la vie. Il devient par incompatibilité Rhésus entre la mère et l'enfant: cas le plus à risque d'ictère intense: la mère est Rh<sup>-</sup>, l'enfant Rh<sup>+</sup>, avec présence d'anticorps anti D (Le facteur Rhésus est un antigène D présent à la surface des érythrocytes) chez la mère. L'enfant développera donc une hémolyse suite au contact avec le sang maternel lors de l'accouchement [20].

##### ▪ A la primaire grossesse incompatible

Le déroulement de cette première grossesse s'effectue normalement; cependant, à l'accouchement ou à la suite du décollement du placenta (mais également lors d'une fausse couche), la mère se trouve en contact avec les érythrocytes de son bébé (portent l'agglutinogène D). Ainsi son système immunitaire est stimulé et permet la création d'une mémoire immunitaire [13].

### ▪ A la deuxième grossesse incompatible

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

- Minimale, ce qui conduit à l'apparition d'un ictère sévère et prolongé chez le nouveau-né [13].

### b- Incompatibilité dans le système ABO

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 11). L'ictère est précoce: il apparaît avant 24 - 48 heures. Il est souvent modéré [21].

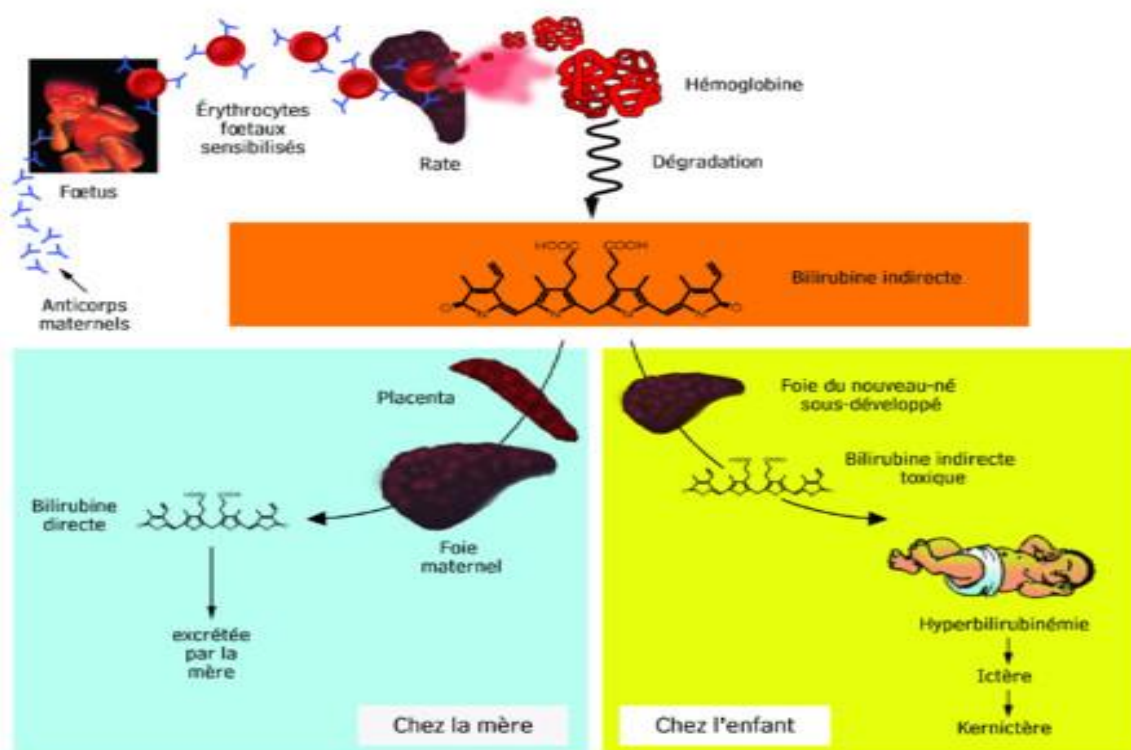


Figure 11. L'incompatibilité sanguine fœto-maternelles [21].

### 5.1.2.2 Hémolyses constitutionnelles

#### A- Les hémolyses par enzymopathie

Les anomalies enzymatiques des érythrocytes représentent une pathologie fréquente avec notamment le déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD).

Cette pathologie liée au chromosome X affecte préférentiellement les garçons mais peut aussi entraîner des ictères néonataux chez des filles hétérozygotes. Le diagnostic, en dehors de l'orientation de l'ethnie et du sexe, repose sur un test direct à l'antiglobuline négatif et la recherche d'un déficit qualitatif de la G6PD sur les cellules sanguines périphériques. Le déficit en pyruvate kinase est la seconde anomalie la plus fréquente [25]. Cette pathologie autosomique récessive sera dépistée par la mesure de l'activité pyruvate kinase des érythrocytes [25].

### **B- Les hémolyses dans le cadre des infections**

Elles sont la conséquence d'un certain nombre d'affections et de lésions hépatiques (atteinte hépatocytaire, tumeur au foie...) entraînant une baisse du drainage et de l'excrétion biliaire, (la fonction de glycuco-conjugaison étant conservée) Les étiologies les plus fréquentes sont:

- Les hépatites (nécroses hépatocytaires d'origine diverse).
- Hépatites médicamenteuses (antibiotiques, neuroleptiques, antidépresseurs).
- Hépatites toxiques (venins, champignons, pesticides, métaux lourds).
- Les cirrhoses (insuffisance hépatocytaire chronique) dues à l'alcool, aux médicaments parasitaires, virales ou bactériennes.

L'ictère peut alors associer un double mécanisme d'hémolyse et d'hépatite. L'ictère est rarement isolé en cas d'infection materno-fœtale bactérienne. L'infection sera à rechercher en présence d'un ictère hémolytique, surtout si l'origine immunologique est écartée. Dans le cadre des embryofœtopathies (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalovirus, Herpes) il est volontiers mixte à bilirubine libre et conjuguée et souvent prolongé [4].

### **5.1.3 Ictère de l'hypothyroïdie**

L'ictère à bilirubine non conjuguée est l'un des signes classiques de l'hypothyroïdie congénitale; les hormones thyroïdiennes sont en effet nécessaires à la synthèse de l'enzyme 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, microglossaire, bradycardie, hypothermie, ralentissement du transit sont souvent associés) et disparaît rapidement après la mise en route du traitement hormonal substitutif [4].

## 5.1.4 Anomalies de la glucurono-conjugaison

### 5.1.4.1. Déficit transitoire de la captation, du transport et de la conjugaison de la bilirubine

C'est par exemple le cas de l'ictère au lait de mère.

- **Ictère de lait maternel**

Ils sont également fréquents chez les enfants allaités. Ils peuvent être liés à une hyperproduction de la bilirubine et au déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine [16]. 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<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> 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 [16]. Ce type d'ictère disparaît également quand le lait de la maman est chauffé à 600 centigrades. 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.

### 5.1.4.2 Déficiences constitutionnelles de la glucurono-conjugaison de la bilirubine

Ils regroupent la maladie de *Gilbert* et la maladie de *Crigler-Najjar*.

- **Ictère de la maladie de Gilbert**

La maladie de Gilbert est fréquent et bénigne, liée à un déficit partiel de l'activité de la bilirubine glucuro-transférase. Son incidence clinique est voisine de 5 à 8 % de la population. Il est vraisemblable qu'elle ne peut, à elle seule, déclencher un ictère néonatal mais elle joue un rôle important de cofacteur : accélération du développement de l'ictère néonatal chez le nouveau-né à terme, persistance de l'ictère au-delà des délais habituels, augmentation du risque d'ictère intense chez un nouveau-né qui a une hémolyse continuellement. Les bases moléculaires de la maladie de Gilbert ayant été identifiées, le diagnostic est simple, sur un prélèvement sanguin adressé au laboratoire [16].

- **Ictère des maladies de Crigler-Najjar**

Il est à l'opposé exceptionnel puis qu'elle touche environ un enfant sur un million. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif ; due à une absence ou à un effondrement de l'activité de la glucuronyl transférase ce syndrome est dû à des mutations du gène de la bilirubine glucuronyl transférase ; L'ictère néonatal est précoce, intense, nécessitant la réalisation d'une voire de plusieurs exsanguino-transfusions. Le risque d'ictère nucléaire est majeur. Les enfants survivent ultérieurement grâce à la photothérapie [16].

## **5.2. L'ictère à bilirubine conjuguée**

Ces types d'ictère 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 pédiatriques. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic étiologique et la sanction est soit chirurgicale soit métabolique [16].

### **5.2.1 Cholestases**

Elles doivent être évoquées chez un nouveau-né ictérique qui a une décoloration partielle ou complète des selles, des urines foncées, une hépatomégalie. Le prurit n'apparaît habituellement pas avant l'âge de 4 à 6 mois. Dans ce contexte, l'urgence est de penser à l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques, car le traitement chirurgical doit être réalisé sans attendre [16].

#### **5.2.1.1. Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques**

Elle touche l'intégralité des voies biliaires. Son incidence est voisine d'un enfant sur dix mille. Le nouveau-né atteint de cette affection est habituellement né à terme, de poids à la naissance normal. La cholestase apparaît dans les jours qui suivent la naissance. Le foie est gros et ferme, les urines foncées, les selles décolorées. L'intervention de Kasai n'a de chance d'être véritablement efficace que si elle est réalisée avant la 6<sup>ème</sup> semaine de vie. En cas d'échec et/ou d'intervention trop tardive, l'évolution se fait vers la cirrhose et, ultérieurement la transplantation hépatique devient nécessaire [16].

#### **5.2.1.2. Cholestase intra-hépatique**

Le *syndrome d'Alagille* associe syndrome poly malformatif : dysmorphie faciale souvent peu marquée (grand front, petit menton fuyant) est une cholestase intra-hépatique. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente permet souvent de détecter la persistance d'un embryotoxon postérieur ; l'existence de vertèbres dorsales en (ailes de papillon) sur les radiographies pratiquées est également fréquente. Une cardiopathie à type de sténose plus ou

moins sévère de l'artère pulmonaire se rencontre également de façon fréquente. Ce syndrome est transmis sur un mode autosomique dominant et son expression est très variable, y compris au sein d'une même fratrie ; le pronostic hépatique est relativement favorable, l'évolution vers la cirrhose se faisant dans 10 à 15% des cas. Les bases moléculaires du syndrome d'*Alergille* ont été identifiées mais il n'y a aucune corrélation entre génotype et phénotype [16].

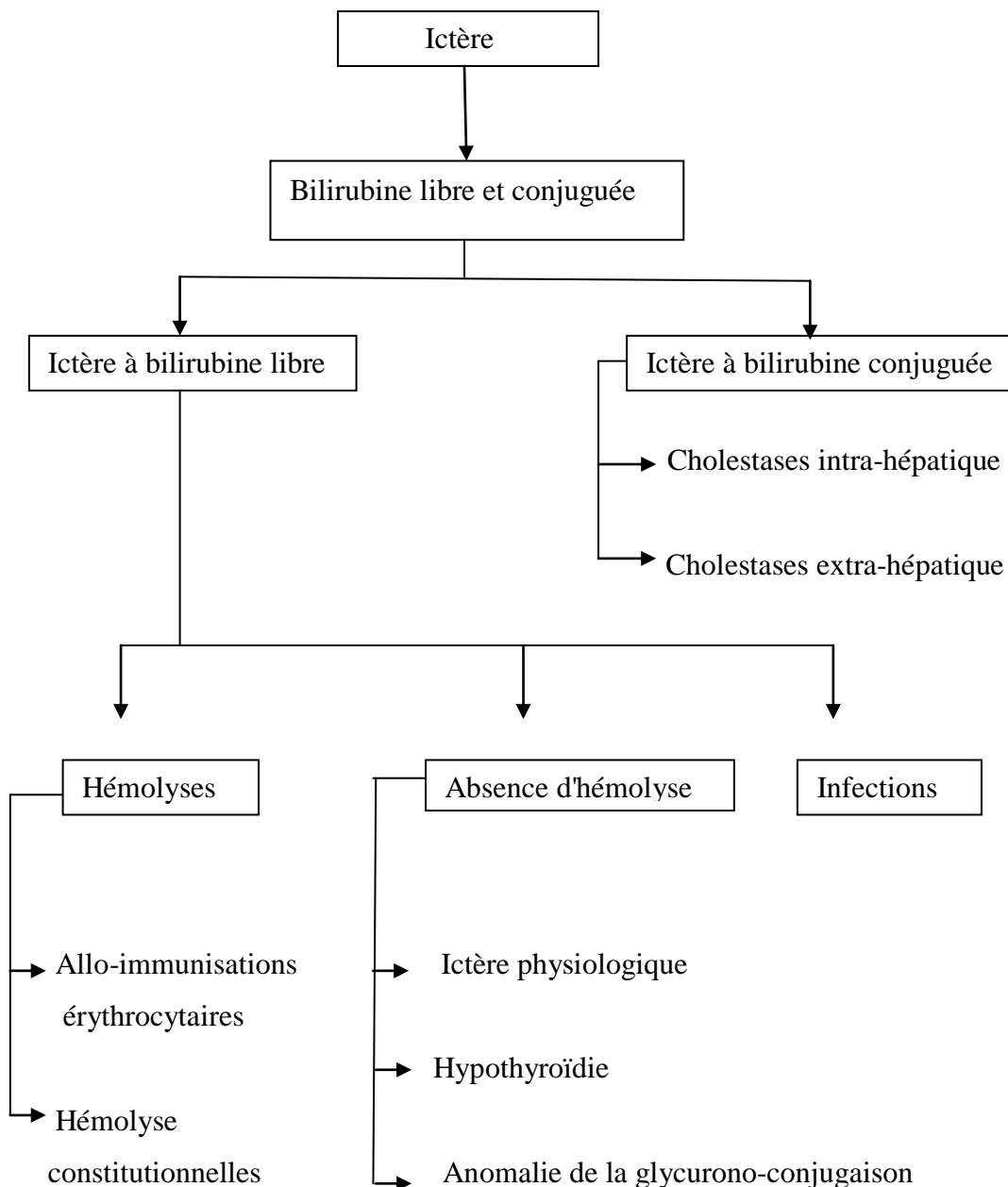
D'autres affection peuvent être responsables d'une cholestase intra-hépatique néonatale : déficit en alpha-1-antitrypsine (absence de pic d'alpha -1-globuline sur le tracé d'électrophorèse des protéines), *syndrome de Zellweger*, maladie de *Niemann-pick*, voire cholestase récurrente familiale ou cholangite sclérosante [16].

### **5.2.1.3. D'autres anomalies des voies biliaires**

Elles peuvent se révéler en période néonatale: Kyste du cholédoque, lithiase biliaire, sténose congénitale de la convergence des canaux hépatiques, perforation des voies biliaires. L'échographie aide au diagnostic. Le pronostic est bien meilleur que de l'atrésie des voies biliaires extra hépatiques [16].

### **5.2.1.4. Cholestases des infections néonatales**

Elles peuvent survenir au cours d'une infection urinaire à *E. coli*: le traitement antibiotique est alors urgent. De même, une fœtopathie à cytomégalovirus ou une infection virale à virus EBV ou échovirus peuvent être à l'origine d'une cholestase. Une cytolyse biologique est habituellement associée [16].



**Figure 12.** Les principes étiologies d'ictères.

## 6. Complications et toxicité des hyperbilirubinémies non conjuguées

La bilirubine non conjuguée, si elle est élevée peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles chez le nouveau-né. Chez le nouveau-né à terme, un taux de bilirubine totale supérieur à 340  $\mu\text{mol/l}$  est le plus souvent cité comme toxique. L'ictère nucléaire fait référence à une pathologie caractérisée par une accumulation de bilirubine dans les noyaux gris centraux chez des enfants ayant présentés des signes d'encéphalopathie bilirubinémique aigue ou chronique. Le terme d'ictère nucléaire et le terme d'encéphalopathie

hyperbilirubinique sont utilisés pour définir les manifestations chroniques et permanentes liées à la neurotoxicose de la bilirubine [14].

### **6.1. Toxicité Aigue**

L'encéphalopathie bilirubinique aigue peut être subtile et donc être ignorée par les praticiens. La première phase comprend une mauvaise succion, une hypotonie, une léthargie, une stupeur chez un nouveau-né ictérique. Au cours de la deuxième phase, débutant au milieu de la première semaine de vie, apparaissent une hypertonie avec spasmes musculaires en extension, un opisthotonos, qui peuvent alterner avec des périodes d'hypotonie. Une fièvre et un cri aigu sont souvent associés. Une troisième phase hypertonique débute à la fin de la première semaine de vie [17]. La reconnaissance de ces signes précocement essentielle pour une prise en charge rapide et adaptée. En effet, plus le traitement débute tôt, plus le nouveau né a de chances des récupérer sur le plan neurologique [18].


### **6.2. Toxicité chronique « ictère nucléaire »**

L'ictère nucléaire dans son tableau classique, après l'âge d'un an, associe 4 manifestations cliniques principales :

- Atteinte pyramidale avec athétose, paralysie motrice centrale et spastique ;
- Surdité ou diminution de l'audition par neuropathie auditive ;
- Atteinte ophtalmologique avec atteinte des mouvements conjugués des yeux (paralysie de la verticalité vers le haut) ;
- Dysplasie de l'email dentaire.

Ces atteintes correspondent a des pertes neuronales et une gliose des noyaux gris centraux, des noyaux sous-thalamiques, noyaux oculomoteurs et cochléaires en priorité, le cervelet et l'hippocampe pouvant également être touchés [16]. Ces atteintes sont généralement associées a l'absence totale ou partielle de potentiels  voques auditifs et a un signal hyper-intense des noyaux gris centraux sur l'imagerie par Résonance Magnétique [16].

Certains enfants présentent un retard mental modéré et des troubles des fonctions cognitives, mais la plupart ont un quotient intellectuel normal. Cependant, leurs aptitudes ne sont pas visibles en raison des troubles de coordinations majeurs (syndrome choreo-athetosique, ataxie cérébelleuse) empêchant l'écriture, la communication verbale correcte et même l'utilisation d'un ordinateur. Les atteintes visuelles et auditives exacerbent cette situation. Une partie des enfants atteints présente des troubles moins marqués avec parfois seulement une atteinte auditive [17].



# III

## **Diagnostique Clinique et Biologique de nouveau-né**

## 1. Manifestation clinique et biologique chez les nouveau-nés ictériques :

### 1.1. Diagnostique clinique

Une appréciation clinique de routine par l'infirmière ou la sage-femme doit être effectuée à chaque jour par une recherche des signes anormale d'une maladie comme la jaunisse, une détresse, un abdomen gonflée ou une sensibilité. Le retard des signes cliniques expose le nouveau né en situation a risque grave, il faut tout d'abord déterminer les signes anormale comme :

- Le changement de couleur au contrôle infirmier toutes les 8 à 12 heures (des urines foncées et des selles).
- La couleur de la peau et des yeux en présence d'une bonne lumière (si possible lumière naturelle de jour).
- L'ictère se remarque plus difficilement à l'œil nu lorsque la peau est foncée.
- Il est important de préciser le degré de la fièvre du nouveau-né.
- Une sensibilisation au niveau du foie [60].

### 2.2. Investigations complémentaires

- **Mesure transcutanée de la bilirubine**

En général, la mesure transcutanée de la bilirubine représente la première approche diagnostique après l'évaluation clinique. Cette méthode diagnostique est facile et non invasive. La mesure transcutanée de la bilirubine est selon le type d'appareil de fiabilité sous optimale et variable chez les enfants à peau foncée et chez les prématurés [60].

- **Les différents bilirubinomètre transcutanés**

- **Minolta® JM101 et 102** : sont les premiers modèles, ils donnaient un index plus ou moins bien corrélé au taux de bilirubinémie et ne permettaient pas un dépistage fiable chez les nouveau-nés de race noire.

- **Le Bilichex®** : (spectRx Inc, États-Unis) de conception plus récente est capable de différencier les absorptions spectrales des principaux éléments cutanés (dont la mélanine) pouvant interférer avec celles de la bilirubine. Il peut donc être utilisé chez le nouveau-né de race noire.

- **Bilimed®, Medick SA Franc** : est un nouveau modèle qui permet de pallier cet inconvénient car la mesure aussi fiable que celle du **Bilichex®** se fait sans contact direct, donc sans consommable et sans faute d'asepsie [60].



**Figure 13.** Appareille de Bilirubinomètre [60].

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

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

Les différences de la couleur de peau entre les races, la vitesse de dépôt de bilirubine et d'autres facteurs, contribuent à la difficulté de prédire avec précision la concentration de la bilirubine en se basant uniquement sur la progression caudale [60]. L'examen physique devrait se concentrer sur l'identification de l'une des causes connues de l'ictère pathologique.

### 1.3. Diagnostique biologique

L'examen clinique est fondamental, mais souvent insuffisant, car il ne permet pas de juger de l'intensité de l'ictère, à sa phase. Il est nécessaire d'effectuer une mesure sanguine de la bilirubine, de façon à pouvoir suivre l'évolution des mesures sanguines et à effectuer les investigations complémentaires nécessaires.

Quelques examens complémentaires, toujours possibles en urgence, sont nécessaires à l'évaluation correcte de l'ictère:

#### A- Examen hématologique :

- **FNS**, désigne la formule numération sanguin, Cette examen permette d'obtention les nombre exacte de chaque formule sanguin selon le principe de comptage et

identique à l'aide d'un appareil Coulter. La NFS est utilisée comme test général de dépistage pour rechercher des troubles tels que l'anémie, l'infection, ou de nombreuses autres maladies [60].

#### **B- Les examens immunologiques :**

- **GS**, Un groupe sanguin est une classification de sang reposant sur la présence ou l'absence de substances antigéniques héritées à la surface des globules rouges. Ces antigènes peuvent être des protéines, des glucides, des glycoprotéines ou des glycolipides, selon le système de GS, et certains de ces antigènes sont également présents à la surface d'autres types de cellules de différents tissus. Il existe 4 groupes sanguins principaux : A, B, O et AB [60].
- **Rh**, Chaque GS possède ensuite un Rhésus (*soit Rhésus positif, soit Rhésus négatif*) ce qui implique qu'il y a en tout 8 types de groupes sanguins [60].
- **Test de Coombs direct**, ou test direct à l'antiglobuline (T.D.A.), dénomination actuelle, grâce à l'action de l'antiglobuline, révèle par une agglutination, la présence d'anticorps incomplets liés aux érythrocytes. Il est Direct car les érythrocytes sont directement mis en contact avec l'antiglobuline. Test utilisé pour le diagnostic d'une anémie hémolytique immunologique (auto ou allo-immune, normocytaire régénérative) [60].
- **Test de Coombs indirect**, ou test indirect à l'antiglobuline (T.I.A.), dénomination actuelle, révèle des anticorps incomplets circulants du plasma sanguin, ou permet la détermination d'un phénotype. Il est Indirect, car le premier temps de la réaction consiste à fixer l'anticorps recherché sur des érythrocytes connus, ou à fixer l'anticorps connu sur les érythrocytes dont on veut déterminer un phénotype de groupe sanguin. C'est cette technique qui est utilisée et légalement obligatoire pour la recherche des anticorps [60].

#### **C- Examen biochimique :**

- **Bilirubine totale et direct** ; Une élévation de la bilirubine est responsable d'un sub-ictère ou d'un ictère. L'augmentation du taux de la bilirubine provoque la libération des enzymes qui traduit une cytolyse, et le passage intracellulaire dans le sang [60].

### **1.4. Diagnostique étiologique**

Devant tout ictère on recherche les autres facteurs comme :

- Age d'apparition de l'ictère.
- Existence de l'ictère néonatale dans la fratrie.

- Conditions de grossesse et d'accouchement.
- Poids de naissance, âge gestationnel.
- Examen neurologique minutieux.
- Infection génitale.
- Syndrome hémorragique.
- Trouble hépatique (TGO, TGP, PAL...etc.) [60].

## 2. Traitement médicale

Il existe différentes modalités de traitement de l'ictère néonatal selon leur l'étiologie. En raison de diminution de taux de la bilirubine et pour prévenir les complications neurologiques « *encéphalopathie bilirubinémique* »; on constate plusieurs méthode de thérapie dirigé contre cette pathologie.

### 2.1. Traitement par photothérapie

Le traitement par photothérapie s'impose suite à un dosage de bilirubine totale supérieure à la norme pour l'âge de l'enfant selon les courbes d'indications choisies par l'équipe pédiatrique [24], (Figure 14).

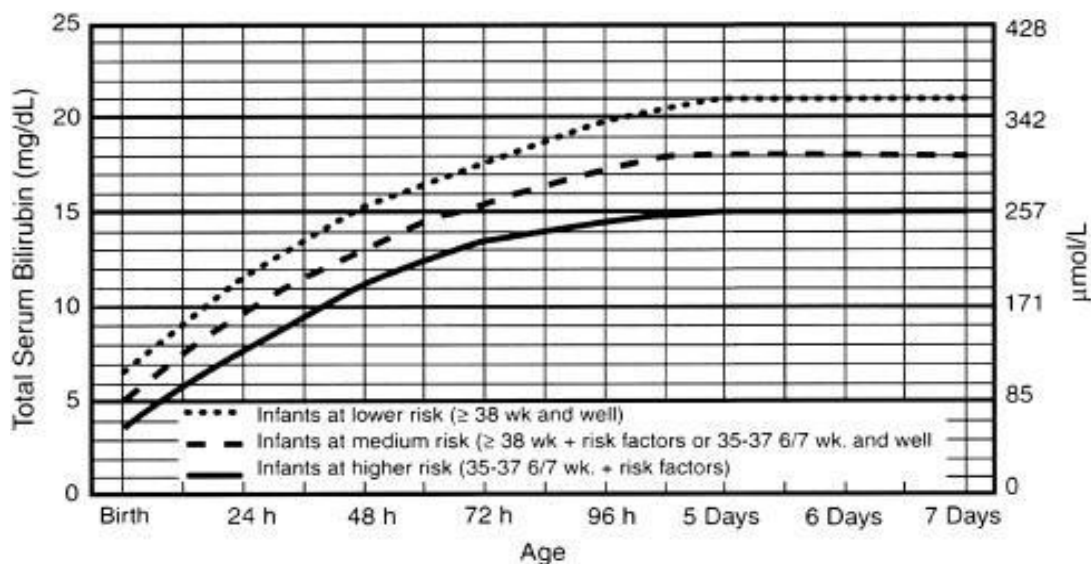


Figure 14. Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement de photothérapie [24].

#### 2.1.1. Principe de la photothérapie :

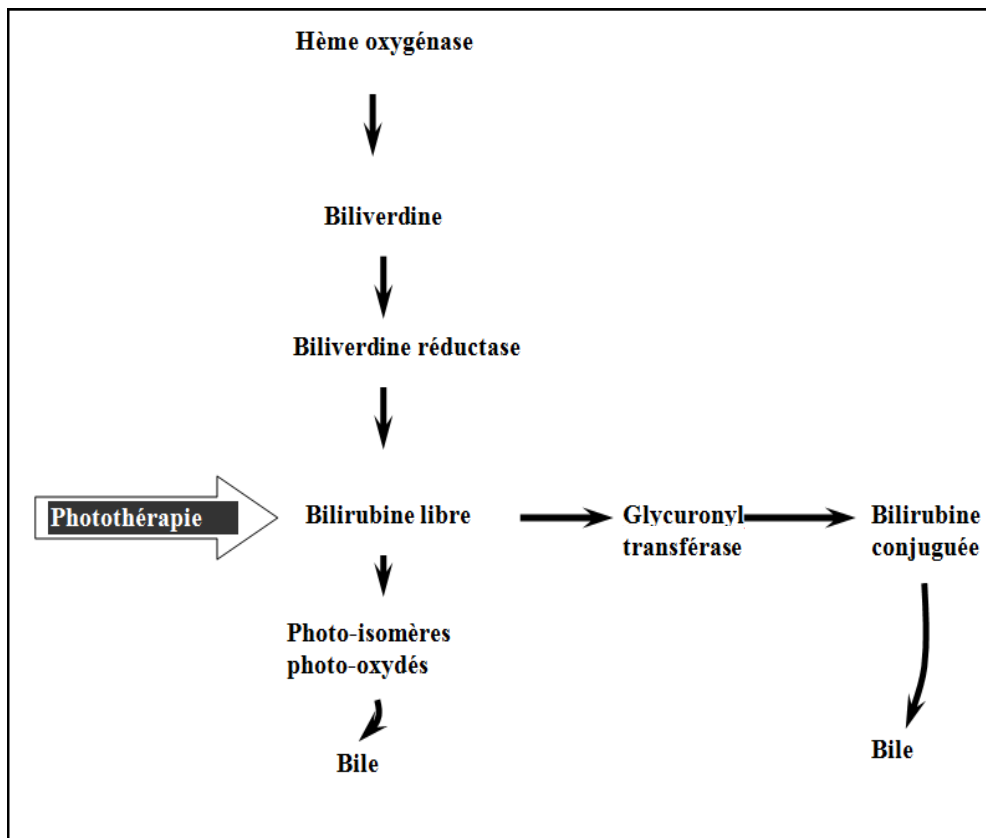
La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. Une exposition à des rayons lumineux, si possible dans la lumière bleue (430 – 490 nm), permet de convertir la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles. La lumière du jour ne permet pas d'atteindre la puissance suffisante pour être efficace [59, 60].



**Figure 15.** Traitement par photothérapie « *PTH* ».

### 2.1.2. Mécanisme d'action de la photothérapie :

Le mécanisme d'action de la photothérapie sur la bilirubine libre est décrit dans la (Figure16) ci joindre.

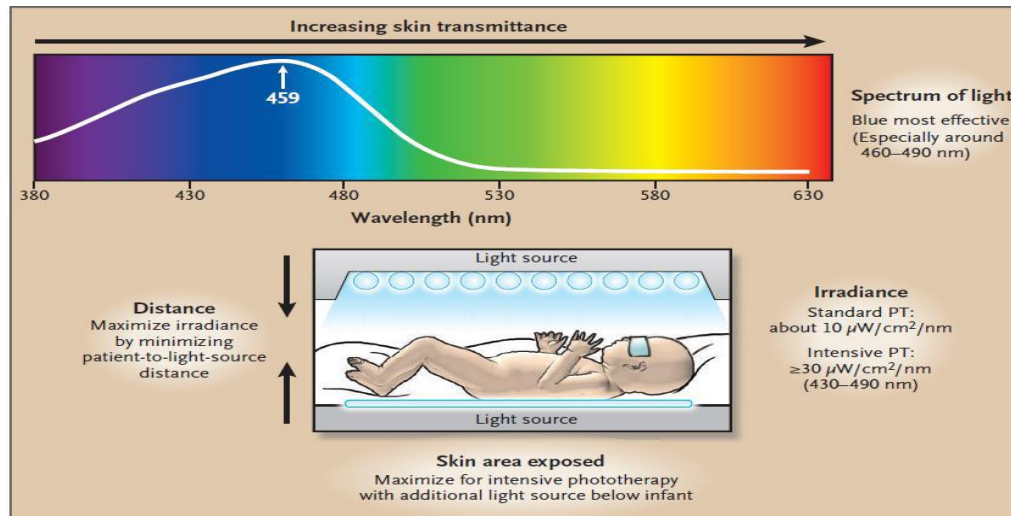


**Figure 16.** Mécanisme d'action de la photothérapie [60].

### 2.1.3. L'efficacité de la photothérapie :

L'efficacité de photothérapie dépend d'une part de la longueur d'onde des lampes utilisées (lumière bleue ou blanche : 430-490 nm), de la surface cutanée exposée, de l'éclairement énergétique (l'intensité lumineuse) et de la distance entre l'enfant et la source de lumière. La

distance entre les lampes et le corps de l'enfant doit être minimale ( $< 50$  cm), mais suffisante pour le confort et les soins aux enfants (20 à 30 cm). La surface cutanée exposée doit être maximale en protégeant les yeux et le bassin [59, 60], (Figure 17).



**Figure 17.** Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie [59].

#### 2.1.4. Méthodes de photothérapie:

- **Photothérapie maternisée :**

Lit dans lequel l'enfant (face inférieure) repose à 5-7 cm de tubes émettant un éclairage énergétique faible d'environ 2 mW/cm<sup>2</sup>. L'administration est continue, ne nécessite pas de protection oculaire et permet une photothérapie dans la chambre de la mère sans surveillance particulière [60].

- **Photothérapie conventionnelle :**

Dans un lit ou une couveuse avec un « éclairage énergétique » de 2 à 3 mW/cm<sup>2</sup> ou une « irradiance » de 8-10 W/cm<sup>2</sup> par nm. Toutes les maternités et services de Néonatalogie doivent posséder un tel équipement [60].

- **Photothérapie intensive :**

Ensemble de lampes dans la zone bleue du spectre solaire administré sur l'ensemble du corps (360°) « d'éclairage énergétique »  $> 3$  mW/cm<sup>2</sup> ou une « irradiance »  $> 30$  W/cm<sup>2</sup> par nm. Les maternités doivent réfléchir à s'équiper d'un tel dispositif au regard de la fréquence des ictères sévères et de prévention des transferts. Les services de néonatalogie, de soins intensifs et de réanimation néonatale doivent posséder un tel équipement. Un dispositif existe

en laissant l'enfant dans l'incubateur. Cette technique permet de diminuer le risque d'ictère nucléaire, par l'isomérisation de la bilirubine libre [60], (**Figure 18**).



**Figure 18.** Appareil de photothérapie intensive [60].

### **2.1.5. Indications et critères d'arrêt :**

Les indications de photothérapie sont posées selon les courbes de référence [50] et doivent prendre en compte les facteurs de risque de neurotoxicité tels que l'hémolyse, le déficit en G6PD, l'asphyxie, le sepsis, l'acidose, l'hypo albuminémie, la présence de signes d'encéphalopathie aiguë et l'âge gestationnel [50].

La photothérapie intensive est indiquée en première intention en cas d'HB précoce ou sévère (proche du seuil d'EST), en cas d'ictère hémolytique et particulièrement l'IFME ou en relais d'une photothérapie conventionnelle si la diminution de la bilirubinémie s'avère trop modérée [52].

La diminution de la bilirubinémie dépend de l'intensité de spectre, de la surface cutanée exposée, de la cause de l'ictère et du taux de bilirubinémie au début de la photothérapie. La photothérapie intensive peut produire une décroissance de bilirubinémie de 30 à 40% par rapport à la bilirubinémie initiale au cours des 24h suivant le début de la photothérapie. La décroissance étant maximale au cours des 4 à 6 premières heures [50].

L'arrêt de la photothérapie est décidé selon la bilirubinémie obtenue mais dépend aussi de l'âge auquel la photothérapie a été initiée et de la cause de l'HB [53].

### **2.1.6. Arrêt du traitement :**

La photothérapie dure en moyenne 24 à 72 heures, mais peut se prolonger pour diverses raisons. Le traitement de photothérapie pourra être arrêté dès que le taux de bilirubine dans le sang de votre bébé sera revenu à la normale. Par contre, il est possible que vous deviez revenir pour un contrôle sanguin 48 heures après l'arrêt du traitement. Cette rencontre aura pour but

de vérifier que l'état de votre bébé demeure stable. Pendant cette période, il faudra continuer à le faire boire fréquemment [50].

### **2.1.7. Effets secondaires et complications :**

La photothérapie comporte peu d'effets secondaires mais il est important de les connaître et de les prévenir. Le risque de déshydratation et d'hyperthermie doit être prévenu par une surveillance et des soins complémentaires adaptés [51].

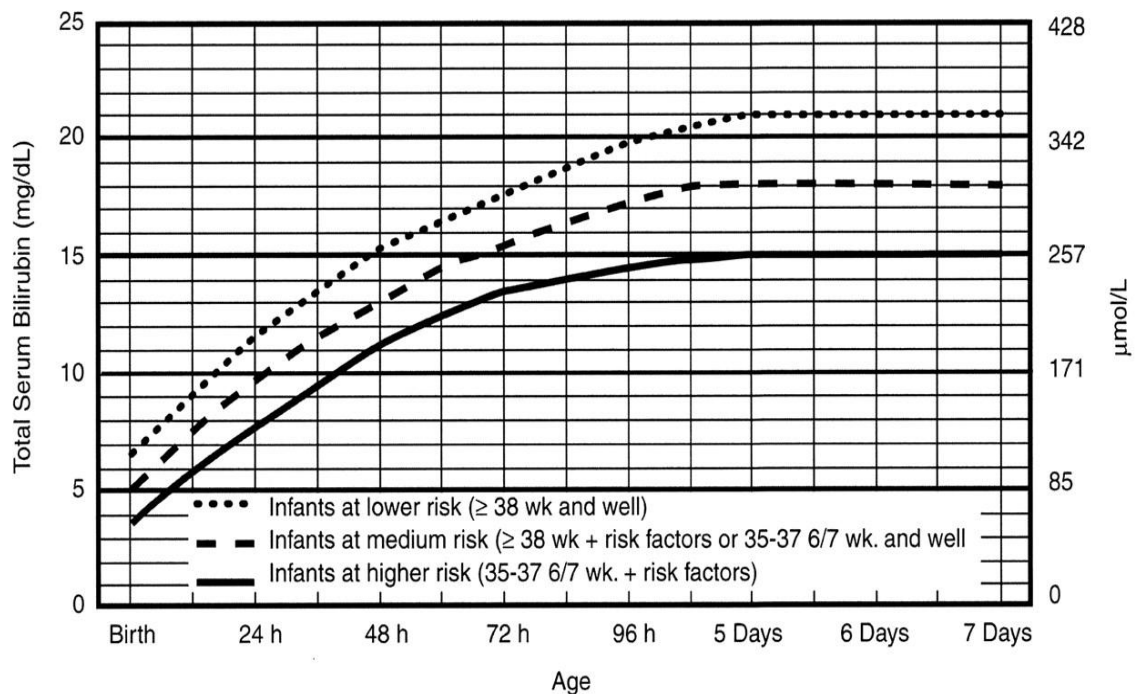
La photothérapie provoque une vasodilatation périphérique et une diminution du débit sanguin mésentérique post-prandial, elle peut être à l'origine de troubles digestifs [55].

## **2.2. L'albumine**

Ce traitement consiste à perfuser de l'albumine humaine afin d'augmenter la quantité d'albumine circulante et donc les possibilités de fixation de la bilirubine libre toxique pour le système nerveux central [15]. Des travaux expérimentaux ont montré l'efficacité de l'albumine dans la prévention de la neurotoxicité de la bilirubine, de même des études ont montré que l'albumine associée à la photothérapie permet une diminution plus précoce et plus rapide de la bilirubine plasmatique non liée que la photothérapie seule, ainsi il est important de proposer, simultanément à la discussion d'initier la photothérapie, une perfusion d'albumine. On utilise de l'albumine à 20%, diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5% à la dose 1 à 1,5 g/kg. Cette perfusion peut, lorsque la bilirubinémie reste dans des zones dangereuses malgré le traitement intensif, être renouvelée 24 heures plus tard [58].

## **2.3. L'exsanguino-transfusion**

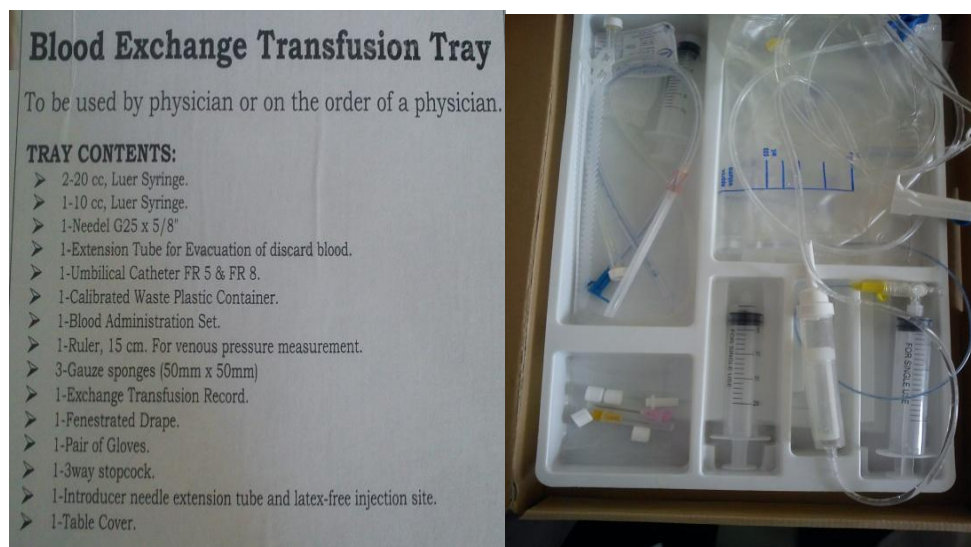
L'exsanguino-transfusion constitue le traitement de dernier recours pour les hyper-bilirubinémies sévères ne répondant pas aux autres thérapeutiques ou associées à des signes neurologiques. C'est une technique qui permet l'échange volume à volume de 1,5 à 2 masses sanguines d'un individu par du sang d'un donneur exempt de bilirubine. Si ses indications ont reculé avec l'efficacité de la photothérapie, ce traitement est encore utilisé dans certains cas d'hyper bilirubinémies sévères avec signes neurologiques ou pour des taux de bilirubine dépassant de 75 à 100  $\mu$  moles/l les indications de photothérapie intensive Pour l'âge [25] ; ce traitement est fait selon la courbe de référence présentée dans la (**Figure 19**).



**Figure 19.** Courbe de référence de la bilirubinémie pour le traitement d'exsanguino-transfusion [23].

### 2.3.1. Principe de L'exsanguino-transfusion :

L'exsanguino-transfusion est la méthode la plus rapide pour diminuer une bilirubinémie menaçante. Elle consiste à remplacer la masse sanguine du nouveau-né avec du sang frais compatible avec les groupes sanguins de la mère et de l'enfant. Elle permet d'éliminer la bilirubine, de remplacer les hématies du nouveau-né par des hématies compatibles avec le groupe sanguin maternel et d'extraire la fraction circulante des anticorps immuns [57].



**Figure 20.** Les principaux matériels de l'EST.

### **2.3.2. Indications et complications :**

Les indications sont posées comme pour la photothérapie selon les courbes de références. Elles peuvent être affinées en utilisant la mesure du rapport bilirubine totale (mg/dl)/albuminémie (g/l) [51]. L'EST est recommandé en cas d'HB sévère au cours des premières 24 heures ou en cas d'inefficacité de la photothérapie intensive [52]. Les complications de l'EST sont multiples les plus fréquemment décrites sont l'embolie gazeuse, les troubles du rythme cardiaque, les apnées, le vasospasme, la thrombose, la thrombopénie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les désordres hydro électrolytiques et les complications infectieuses post transfusionnelles.

### **2.4. Traitement pharmacologique**

Le phénobarbital et fénazine étaient disponibles mais inefficaces dans la pratique ou bien d'action limitée, ils sont indiqués actuellement dans la maladie de *Crigler Najjar* [7]. Le clofibrate est un hypocholestérolémiant et puissant inducteur de la glucuronyltransférase et de la protéine Z de transport intrahépatocytaires de la bilirubine [9].

Des analogues synthétiques de l'oxygénase de l'hème, tels que la mésoporphyrine Sn (SnMP), en inhibent fortement l'activité et suppriment la production de bilirubine. Dans le cadre d'une étude de témoins historiques de nouveau-nés atteints d'un déficit en G6PD, la SnMP permettait d'éviter la photothérapie et semblait prévenir l'hyperbilirubinémies grave. Cependant, des ECA prospectifs n'ont pu démontrer de bienfaits d'importance clinique, et les composés ne sont pas offerts sur le marché [9].

### **2.5. Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine**

Les méso-porphyrines sont des inhibiteurs de l'hème-oxygénase, elles diminuent la bilirubinémie du nouveau-né et les indications de photothérapie ou d'hospitalisation pour ictère [57]. Cependant leur utilisation en pratique courante n'est pas encore recommandée [54].

### **2.6. Immunoglobulines intraveineuses**

L'utilisation de  $\delta$  globulines intraveineuses est recommandée par l'AAP en association à la photothérapie intensive en cas d'hyperbilirubinémies sévère due à une IFME du système rhésus ou ABO [47]. La dose recommandée est de 0,5 à 1 g/kg à administrer sur 2 heures et elle peut être répétée après un délai de 12 heures [54].

### **2.7. Chirurgicale**

Le traitement chirurgical doit être réalisé à l'ictère de bilirubine direct pour traiter les voies cholestase récurrente familiale ou cholangite sclérosante et les voies biliaires extra-hépatique et d'autre anomalie [16].



**Partie 2 :**

**Méthodologie**

## 1. Objectif

L'objectif de ce travail consiste à suivre les caractéristiques cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives des nouveau-nés ayant les signes d'ictère à la naissance. Cette maladie touche une bonne partie de la population et la prise en charge s'avère un moyen efficace de prévention et de lutte qu'il faut entreprendre au sein des hôpitaux.

Plusieurs techniques d'investigations et de dépistage biochimique, ainsi que immunologique sont effectuées sur des prises de sang prélevées chez les nouveau-nés ictériques. Ces dosages sont ensuite comparés aux normes usuelles ce qui permet ainsi la détermination du traitement adapté pour chaque cas ictérique.

### 1.1. Présentation de la structure de stage

L'étude a été réalisée entre le mois de Mars et le mois de Mai 2016 au niveau du laboratoire relevant du service de la maternité et de l'enfance de –LALLA KHEIRA–. Ce service fut inauguré en 1985 et il a été créé en vue d'une prise en charge de la population cible résidant au centre de Mostaganem et de ses environs (**Figure21**).



**Figure 21.** Etablissement hospitalier de maternité et d'enfance LALLA KHEIRA-Mostaganem.

## 2. Matériel et Méthode

### 2.1. Population de l'étude

L'étude a été portée sur 39 nouveaux nés ictériques de sexe masculin et féminin nés à terme et prématurés.

## 2.2. Prélèvement sanguin

Au cours de la prise sanguine, les infirmières du service utilisent des seringues jetables pour prélever le sang veineux (en général au niveau du pli du coude ou à défaut au niveau de la veine du dos de la main).

Le sang prélevé est mis dans un tube contenant un anticoagulant (EDTA, héparine ou citrate), puis homogénéisé par retournement successifs et centrifugé pour récupérer à la fin le sérum ou plasma hépariné sans hémolyse orienté pour les examens sérologiques, biochimiques et hématologiques.

## 2.3. Transport et conservation des échantillons

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

## 2.4. Mesures et contrôles

### 2.4.1. Matériel utilisés

- Micropipettes multicanaux
- Incubateur
- Centrifugeuse
- Papier absorbant
- Coulter FNS
- Spectrophomètre (*Mindray*), Coulter FNS
- Les tubes contiennent l'anticoagulant EDTA, héparine ou citrate
- Les différents réactifs (GS, BT, BD, FNS, TGO.....etc.)
- Une plaque alvéolée contenant trois puits / des cure-dents.

### 2.4.2. Les examens biochimiques

#### 2.4.2.1. Bilirubine total et directe

##### - Principe :

La bilirubine est transformée en azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazote, et se mesure par photométrie. Des deux fractions présente dans le sérum, la bilirubine –

glucurininide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seul la première réagit en milieu aqueux (bilirubine direct). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec diméthylsulfoxyde (DMSO)-(bilirubine indirect).

Dans la détermination de la bilirubine indirecte, on détermine également la directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon (*Technique de Hijmans Van; 1970*), [Annexe 1].

### - Réactif :

**R1(D)** = acide sulfanique, acide chlorhydrique, diméthylsulfoxyde.

**R2(T)** = acide sulfanique, acide chlorhydrique.

**R3** = Nitrite de sodium.

**R4** = Etalon.

### - Mode opératoire :

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

1- Condition de test :

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

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

3-Pipette dans une cuvette

**Tableau 03.** Dosage de la bilirubine totale (BT) et direct (BD).

	Blanc	B. Totale	Blanc	B. Direct
<b>R1 (D)</b> (ml)	---	---	1.5	1.5
<b>R2 (T)</b> (ml)	1.5	1.5	---	---
<b>R3</b> (µl)	---	50	---	50
Echantillon /Etalonnage (µl)	100	100	100	100

4- Mélangé les tubes et incubé pendant 5minutes à température 37°C

5- Lire l'absorbance (A). (Voire l'annexe.01)

**Notion :**

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

**Calcule :**

- **Avec Étalonnage :**

$$\frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Echantillon blanc}}{(A) \text{ Étalonnage} - (A) \text{ Étalonnage blanc}} \times \text{Conc. Étalonnage} = \text{mg / dl bilirubine}$$

(A) Étalonnage – (A) Étalonnage blanc

- **Avec facteur :**

$$((A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Echantillon blanc}) \times \text{facteur}^* = \text{mg / dl bilirubine dans le échantillon.}$$

Facteur : 
$$\frac{\text{Concentration des ions dans Étalonnage}}{(A) \text{ Étalonnage} - (A) \text{ Étalonnage blanc}}$$

DO échantillon – DO blanc échantillon / DO standard – DO blanc standard X C.

Différentes fractions de la bilirubine peuvent être dosées :

- la bilirubine libre ou non conjuguée (BNC)

- la bilirubine conjuguée (BC)

- et la bilirubine totale (BT),

$$\rightarrow \text{BT} = \text{BNC} + \text{BC}$$

**- Valeurs normales :**

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

**Tableau 04.** Les Valeurs de référence en biochimie pédiatrie séméiologie biologique.

(A. Schlumpf et E. Maris ,2007), [13].

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

Le taux de bilirubine conjuguée sera fonction de l'état de maturité du foie il doit rester inférieur à 10% de la bilirubine totale. Il ne faut pas confondre l'ictère

physiologique et l'ictère pathologique; il existe une période à surveiller pour ne pas laisser de séquelles au cerveau.

### - Valeurs pathologiques :

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

### 2.4.2.2. Dosage des transaminases (TGO, TGP)

#### - Définition :

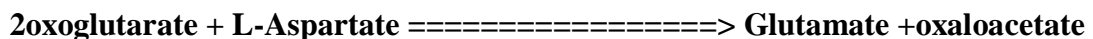
Les transaminases TGO, TGP sont des enzymes présentes dans un grand nombre de tissus humains. Ces enzymes jouent un rôle important dans le métabolisme des protéines.

La mesure de leurs activités permet de mettre en évidence une cytolyse, de localiser d'un organe et de déterminer l'étendue de la nécrose.

#### - Principe de TGO :

TGO : Transaminase glytamo-oxaloacétique (TGO ou ASAT).

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase .La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. (*Méthode cinétique de Bergmeyer.H ; 1978*), [Annexe 2].



#### Réactifs :

R1 : solution tampon

R2 : substrat

#### - Préparation et stabilité :

Reprendre R2 par 3ml de Réactif +10 ml R1, cette solution est stable : 7 jours à 2-24 heures à 20-25°C

**- Mode opératoire :**

Longueur d'onde.....340nm.  
 Température.....37°C.  
 Cuve.....1cm.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée

**Tableau 05.** Dosage de la transaminase TGO.

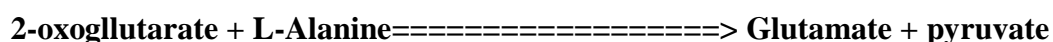
Solution de travail	1ml
Echantillon	100ul
Mélange et incubé	1 minute à 37°C
mesure la diminution des densités optiques	pendant 1 à 3 minutes.

**Linéarité:**

Si le delta DO/minute à 340 nm est supérieur à 0.15, répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de Na Cl à 9g/l. Multiplier le résultat par 10.

**- Principe de TGP :**

Transaminase glytamo-pyruvique (TGP ou ALAT) : Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase. La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif (*Méthode cinétique de Bergmeyer.H ; 1978*), [Annexe 2].

**- Réactif :**

**R1** : solution tampon

**R2** : substrat

**- Préparation et stabilité :**

-Reprendre le R2 par 3ml de R1.

Cette solution de travail est stable : 7 jours à 2-8°C, 24 heures à 20-25°C.

**Mode opératoire :**

Longueur d'onde.....340nm.  
 Température.....37°C.  
 Cuve.....1cm.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée

**Tableau 06.** Dosage de la transaminase TGP [Annexe 3].

Solution de travail	1ml
Echantillon	100ul
Mélange et incuber	1 minute à 37°C
mesure la diminution des densités optiques	pendant 1à 3 minutes.

**Valeur usuelles :**

La norme des transaminases varie selon chaque laboratoire. Elle varie en fonction du sexe, de l'âge, de la température du corps et de l'index de masse corporelle. Les valeurs normales sont d'environ : 10 à 40 UI (6 à 60 UI) chez l'homme et moins élevée chez la femme. (*Le journal sante-médecine, 2006*)

Les transaminases sont augmentés dans les maladies hépatiques virales, maladies hépatobiliaires .En général, les examens biochimiques se sont des examens non spécifiques qui aident à orienter le diagnostique.

**2.4.3. Examen hématologique****2.4.3.1. FNS****- Principe :**

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

**Numération sanguine**

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

**Formule sanguine**

- Granulocytes neutrophiles
- Granulocytes éosinophiles
- Granulocytes basophiles
- Lymphocytes
- Monocytes

**Numération des plaquettes**

- plaquettes
- Volume moyen plaquettaire



**Figure 22.** Coulter FNS.

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

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

- **Valeurs normales :**

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

**Tableau 07.** Les Valeurs de référence en hématologie pédiatrique, Hématologie de l'enfant.  
(SCHAISON et al., 1979).

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

Le taux d'hémoglobine à la naissance est très variable, allant de 15 à 22 grammes par litre. Puis ce taux reste stable aux environs de 18 g/l pendant les premières semaines de la vie, pour baisser entre 10 et 11 g/l vers 6 mois.

#### 2.4.4. Examen immunologique :

##### 2.4.4.1. Groupe sanguins ABO /Rhésus D

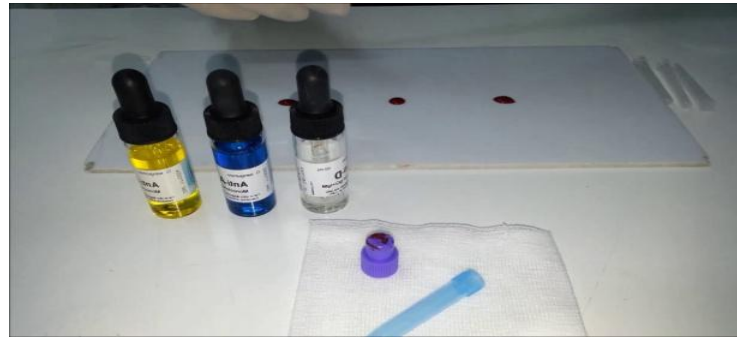
Un groupe sanguin est une classification de sang reposant sur la présence ou l'absence de substances antigéniques héritées à la surface des globules rouges. Ces antigènes peuvent être des protéines, des glucides, des glycoprotéines ou des glycolipides, selon le système de GS, et certains de ces antigènes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

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

#### - Protocole :

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

- Placer à l'aide d'une pipette 1 à 2 gouttes du sang à analyser dans les 4 puits d'une plaquette à concavité.
- Ajouter à l'aide d'une pipette 1 à 2 gouttes du sérum anti-A, anti-B, anti-AB, et anti-Rh dans le 1er puits, le 2ème puits, le 3ème puits, et le 4ème puits .
- A l'aide d'un cure-dent, agiter l'intérieur de chaque puits pendant 30 secondes et lire le résultat.



**Figure 23.** les principaux réactifs de GS.

**- Valeurs normales :**

- Groupe O : 43 % de la population générale
- Groupe A : 45 %
- Groupe B : 9 %
- Groupe AB : 3 %
- Rhésus D + : 85 %
- Rhésus D - : 15 %

Chez un nourrisson de moins de 6 mois, le groupe sanguin définitif ne peut être établi.





# **Résultats et discussions**

### ▪ Difficultés et limites de l'étude

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers surtout que la durée d'hospitalisation était généralement courte et du fait que dans certains dossiers nous avons observé certaines données manquantes, notamment le recueil complet de coordonnées des nouveau-nés

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

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

## 1. Etudes cliniques et biologiques :

Du mois de Mars jusqu'au mois de Mai 2016, le service de néonatalogie de -LALLA KHEIRA- Mostaganem, a enregistré 39 cas d'ictères néonataux sur 143 cas de nouveaux nés hospitalisés.

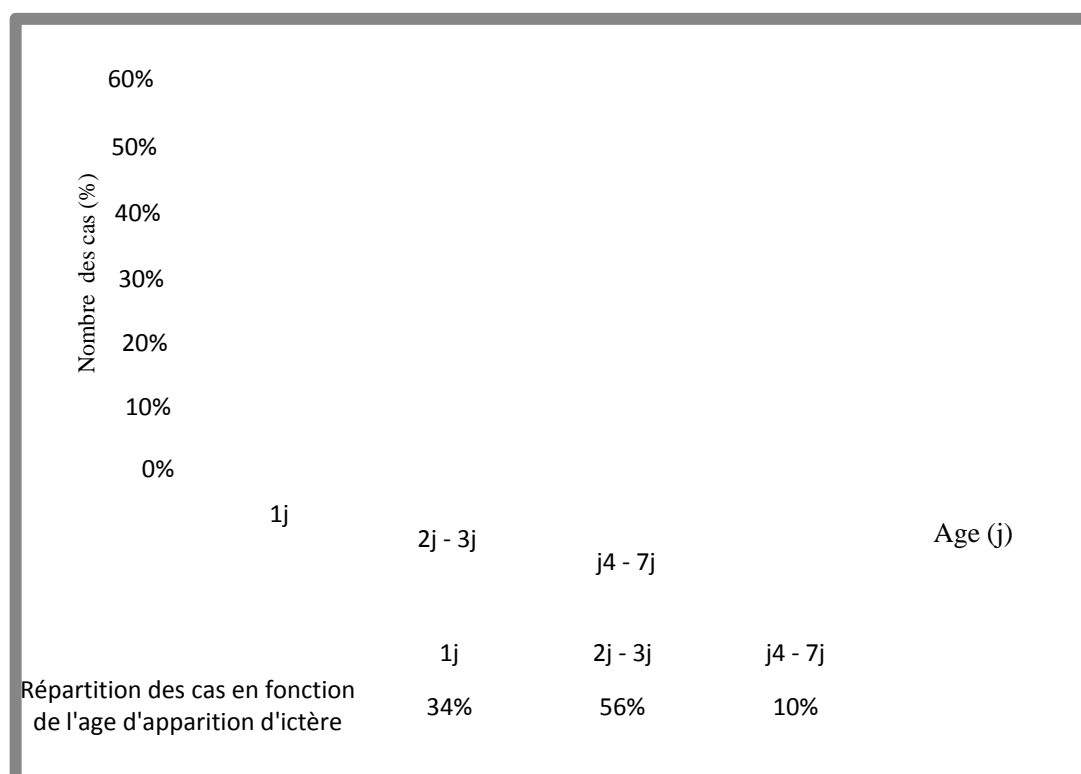
D'après les bilans et les analyses effectuées figurant dans le tableau suivant différents types d'ictères ont été recensés chez les nouveau-nés, classés selon des diagnostics cliniques et biologiques (**Tableau 8**).

**Tableau 08.** Diagnostics cliniques et biologiques effectués chez les nouveaux nés ictériques.

Diagnostic clinique					
	Début d'ictère	Nombre		%	
Répartition des cas en fonction de la symptomatologie	J1	15		34	
	J2 – j3	20		56	
	J4 – j7	4		10	
Diagnostic biologique					
	Les paramètres biologiques	Nouveau-nés n=21		Mères n=26	
Groupage sanguin ABO /Rhésus D	GS / Rh	Nombre	%	Nombre	%
	O	11	52	12	47
	A	8	38	9	34
	B	1	5	3	11
	AB	1	5	2	8
	Rhésus positif	18	86	23	89
	Rhésus négatif	3	14	3	11
Bilirubine totale	BT (mg/l)	Nombre (nn)		%	
	180 – 199	12		32	
	200 – 249	12		32	
	250 – 299	9		23	
	> 300	5		13	

### 1.1. L'âge d'apparition de l'ictère :

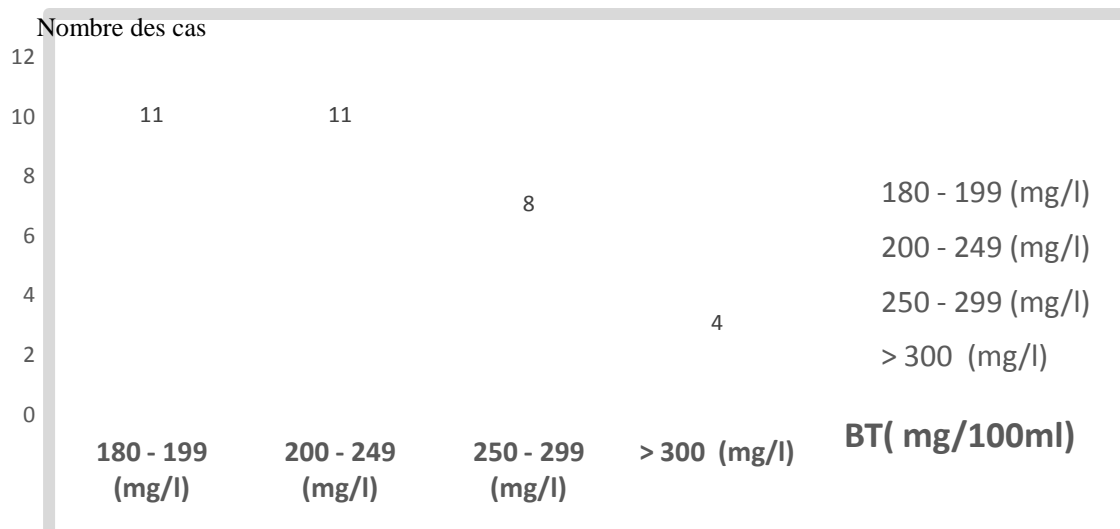
L'ictère a débuté dans les trois premiers jours chez les nouveaux nés et s'est traduit par des signes cliniques et biologiques. La (Figure 24) montre que dans 90% des cas l'ictère est apparu avant les 3 premiers jours de vie, et dans un tiers des cas dans les 1ères 24 heures. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par (Laugier, 1991) qui confirme que la date d'apparition de l'ictère reste un indicateur fiable permettant d'orienter vers un ictère pathologique [59].



**Figure 24.** Répartition des cas en fonction de l'âge d'apparition d'ictère.

### 1.2. Bilirubine totale et libre :

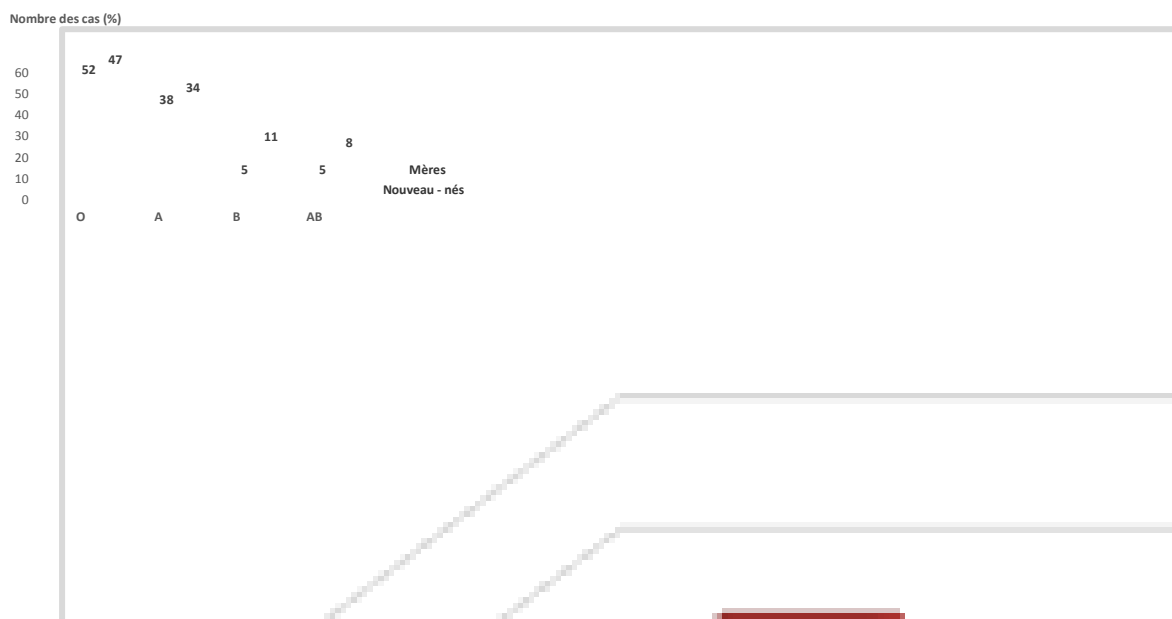
Selon les taux de bilirubinémie totale mesurés chez les enfants ictériques 11 cas avaient des valeurs variables de 180 à 199 mg/l , 11 autres sujets ont présenté des taux situés entre 200 et 249 mg/l, 8 cas avaient un niveau plasmatique oscillant entre 250 et 299 mg/l et seulement 5 cas ont présenté un taux de bilirubine supérieur à 300 mg/l ; avec une médiane de 230mg/l, un minimum de 180mg/l et un maximum de 512 mg/l (Figure 25). Cependant, nos résultats évalués pour les deux premiers cas restent conformes à ceux retrouvés par (Laugier, 1991) qui avance un intervalle normale variable de 0 à 249 mg/l chez les nouveau-nés [59].



**Figure 25.** Répartition des cas en fonction des taux de bilirubine totale.

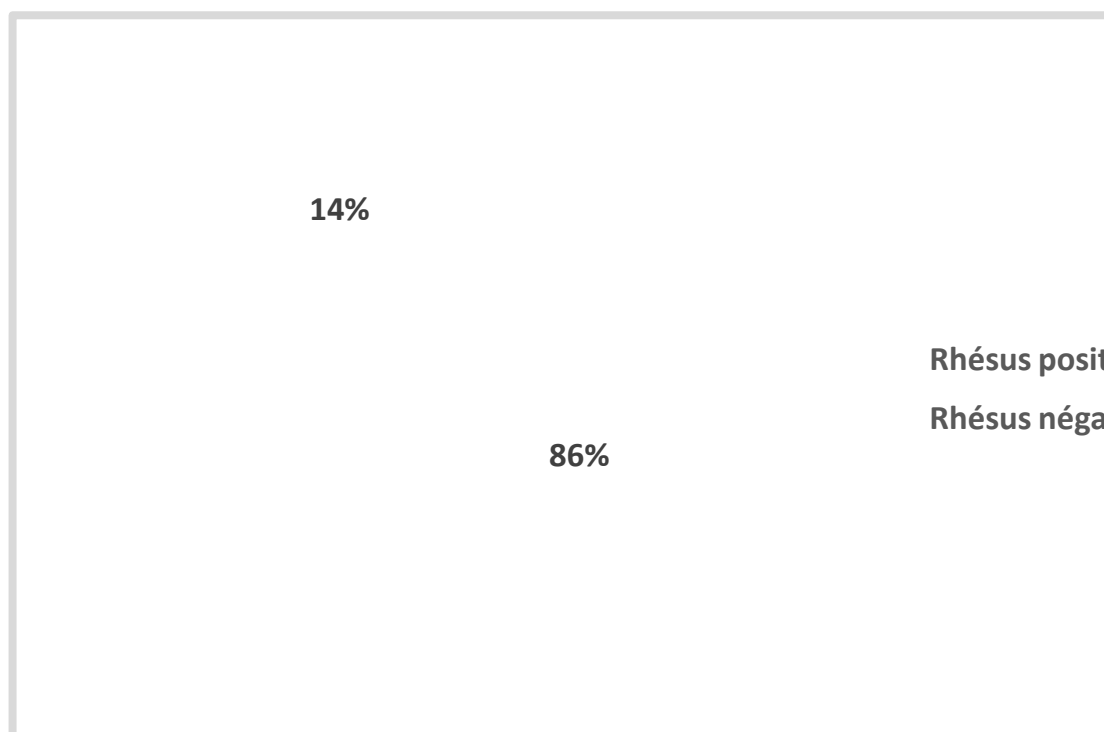
### 1. 3. Groupage ABO/Rhésus D

Le groupage ABO/Rhésus effectué chez les 21 nouveaux nés et 26 mères incluses aussi dans l'étude, à révéle que le groupe O sanguin est le plus fréquent chez presque la moitié des nouveau-nés suivi par le groupe A. De même, pour les mères, le groupe O est le plus dominant puis vient en seconde position le groupe A (**Figure 26**).



**Figure 26.** Répartition des cas en fonction du groupage sanguin ABO.

La majorité des nouveau-nés et des mères impliqués dans l'étude ont un rhésus positif. Les deux tiers des parturientes connaissent au faite leurs groupages-rhésus; alors que la plupart des d'entre elles ont déclaré n'avoir jamais effectué ce bilan. De plus, dans 9 cas le groupage-rhésus chez les nouveaux nés n'a pas été rapporté dans le dossier médical (**Figure 27**). Les incompatibilités rhésus sont rares dans notre série d'étude et sont parfois due au rhésus négatif comme l'a confirmé déjà depuis longtemps les travaux de (*Ressler, 1962*) [60].



**Figure 27.** Répartition des cas en fonction du groupage rhésus Rh.

Les autres hémolyses sont devenues beaucoup plus fréquentes et il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité dans le système ABO. La mère est alors de groupe O et le nouveau-né de groupe A ou B. L'hémolyse peut toucher les nouveau-nés dès les premières heures de la naissance, contrairement à l'incompatibilité rhésus [62]. Elle est également moins sévère et moins précoce que celle rencontrée au cours de l'incompatibilité rhésus. Dans cette situation, le test de Coombs est souvent négatif. Il faut impérativement revoir le nouveau-né à l'âge d'1 mois car c'est à cet âge de la vie que l'anémie, conséquence de l'hémolyse, peut atteindre son maximum [64].

## 1.4. Test de Coombs

Réalisé chez 7 nouveau-nés, le test de Coombs s'est révélé négatif dans tous les cas étudiés. Dans le test de coombs direct les globules rouges ayant fixé des anticorps sont agglutinés par un sérum antiglobine humaine, ceci permet de mettre en évidence des anticorps immuns d'origine maternelle circulant dans le sang du nouveau né et fixés sur ces hématies. Ce test a une valeur diagnostique fondamentale: il affirme l'incompatibilité fœto-maternelle rhésus. La négativité habituelle de ce test est expliquée par des sites antigéniques réactionnaires peu nombreux et situés à de grandes distances les uns des autres fixant ainsi peu d'anticorps Immunoglobulines G. Pour le 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 [65]. Dans notre étude, ce test n'a été pratiqué que chez une femme au cours de la grossesse. D'autre part aucune parturiente n'a subi ce test, ce qui montre le mauvais suivi des grossesses au sein du service et dont la majorité des incompatibilités fœto-maternelles ne sont diagnostiquées qu'au stade d'accidents néonataux.

## 1.5. FNS

32 cas de nos ictériques ont bénéficié d'une numération formule sanguine qui n'a pas révélée d'anomalies particulières ; mais il a été remarqué une légère diminution des taux d'Hg. L'anémie est souvent présente; mais elle est souvent masquée par l'ictère [67].

## 1.6. Bilan hépatique

Les analyses de la GOT et de la GPT ont été réalisées seulement chez 2 malades. Un taux de GOT égale 250 UI/l supérieur 5 fois à la normale a été retrouvé chez un nouveau-né. Leur augmentation dans le sang explique leur libération excessive et anormale par les cellules des organes les contenant. Leur principale cause d'augmentation conjointe est liée généralement à une cytolyse hépatique, destruction de cellules du foie, au cours de l'apparition d'un ictère et/ou à un dysfonctionnement cardiaque [68].

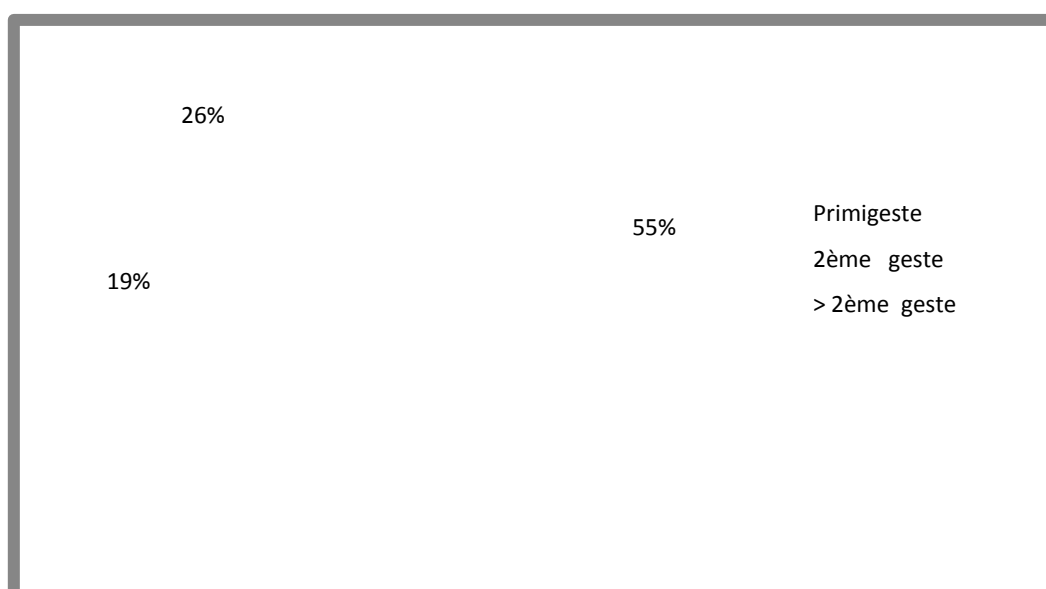
## 2. Facteurs maternels et néonataux liée à l'étiologie de l'ictère

Les résultats suivant illustrés dans le (Tableau 9) indiquent les principaux facteurs impliqués dans l'étiologie de l'ictère chez les nouveau-nés.

**Tableau 9.** Présentation des cas en fonction des facteurs de risque de l'apparition d'une hyper bilirubinémie.

Facteurs	Désignation	Nombre	%
La gestation maternelle	Primigeste	21	55
	2ème geste	08	19
	> 2ème geste	10	26
Mode d'accouchement	voie basse	24	60
	Césarienne	09	24
	Dystociques	06	16
Poids	< 2600g	07	18
	2600 - 4100g	27	71
	> 4100g	4	11
Alimentation	Sein	16	49
	Lait artificiel	08	24
	Mixte	09	27

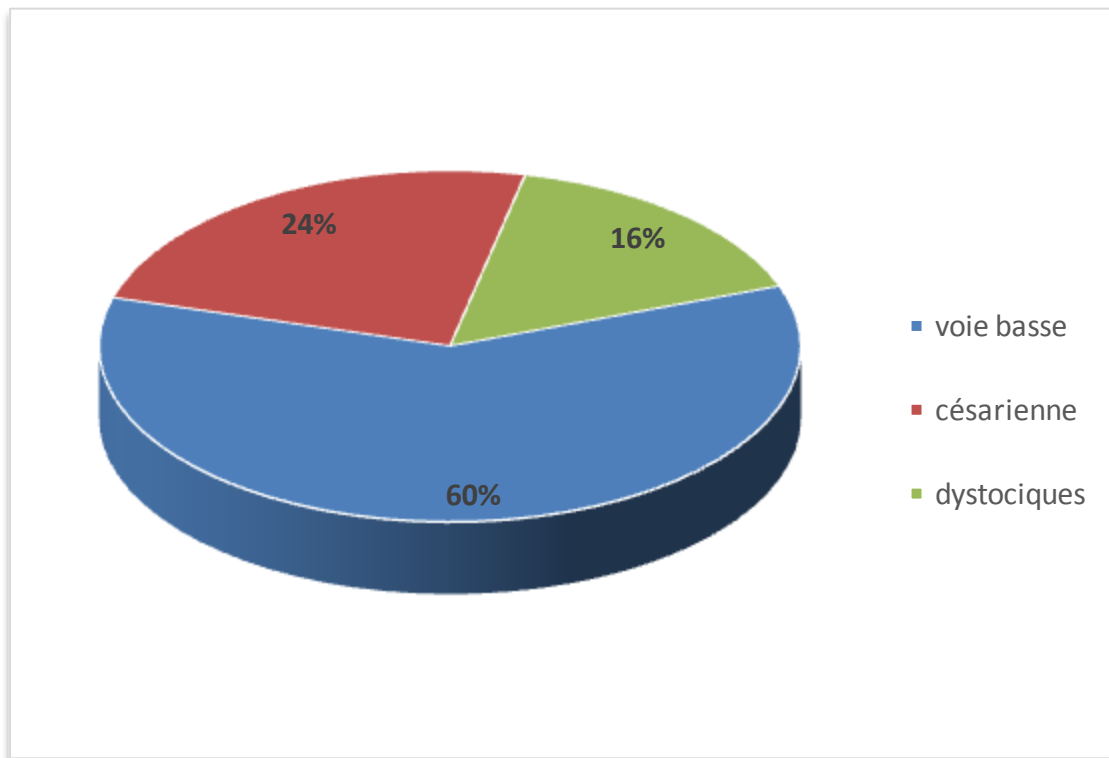
La (**Figure 28**) montre que les faibles grossesses engendrent une augmentation du risque de complications et de décès chez les nouveau-nés. Parmi les causes qui expliquent cette haute mortalité on cite souvent : l'avortement, l'antécédent de décès (mortalité néonatale précoce), et les antécédents de prématurité et d'ictère néonatal dans la fratrie [17].



**Figure 28.** Répartition des cas de décès selon la gestation maternelle.

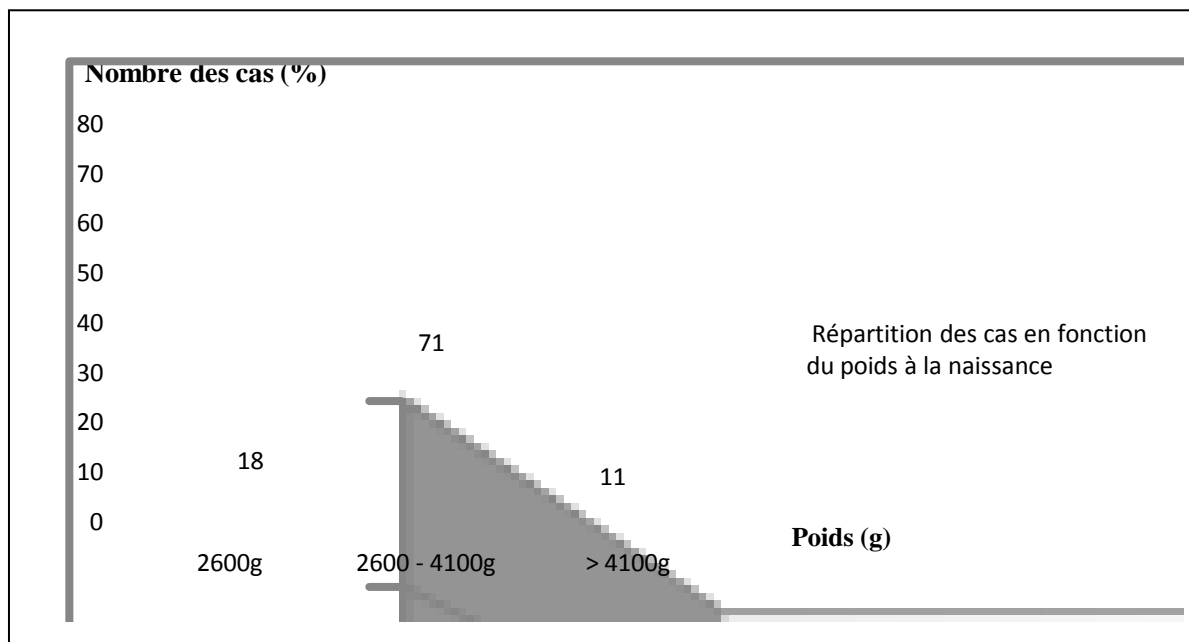
La (**Figure 29**) indique que 24 femmes sur 39 préfèrent accoucher par voie basse plutôt que d'avoir une césarienne. En effet, l'accouchement par césarienne est réalisé dans pratiquement 24% des cas [17]. Ceci explique le nombre relativement faible de cas ictériques relevé chez ces dernières dans le cas de cette étude.

Une césarienne représente souvent des risques pour le bébé (détresse respiratoire, ictère, infection néonatal, décès...) [68], induisant à une augmentation importante des complications et des cas de décès.



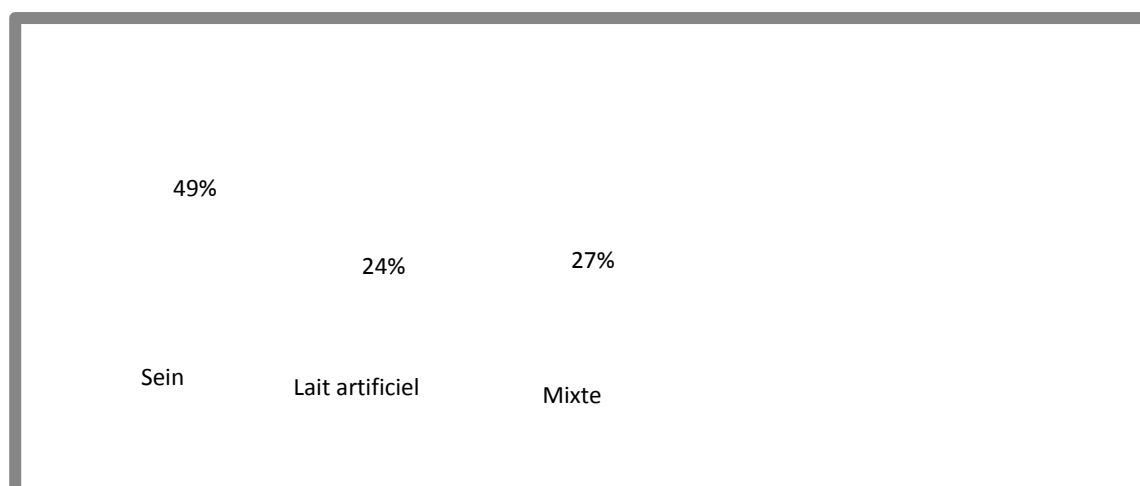
**Figure 29.** La répartition des cas selon la voie d'accouchement.

L'étude a montré que, 71% des nouveaux nés sont eutrophiques ; avec un poids moyen de  $2600 \pm 4100$ g. De plus, 1 nouveau-né est macrosome et 7 nouveaux nés sont hypotrophes (**Figure 30**). L'Agence de la Santé Publique du Canada en 2004 a rapporté que les bébés qui naissent avec un petit poids peuvent avoir plus divers problèmes préoccupants de santé, de développement physique et de comportement. On considère un bébé de petit poids lorsqu'à la naissance il pèse moins de 2500 g ; alors que le poids normal d'un nouveau-né arrivé à terme est de 3500 g [71].



**Figure 30.** Répartition des cas en fonction du poids à la naissance.

Dans presque la moitié des cas, les nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein, et dans 24% des cas l'allaitement étaient artificiel (**Figure 31**). Ces résultats sont encourageants vue les recherches importantes démontrées par de nombreuses études sur les vertus de l'allaitement maternel assurant un bon développement physiologique et mentale chez l'enfant surtout en croissance [70]. Le lait maternel est complexe et inimitable. Le geste d'allaiter dépasse la nutrition. C'est une façon d'entrer en communication avec l'enfant [73]. La durée de l'allaitement sur une période de 2 ans est aussi très nécessaire pour le nouveau-né comme il a été signalé dans le coran.



**Figure 31.** Répartition des cas en fonction du mode d'allaitement.

Néanmoins, le nombre de cas ictérique le plus notable à été recensé chez les femmes qui allaitent.

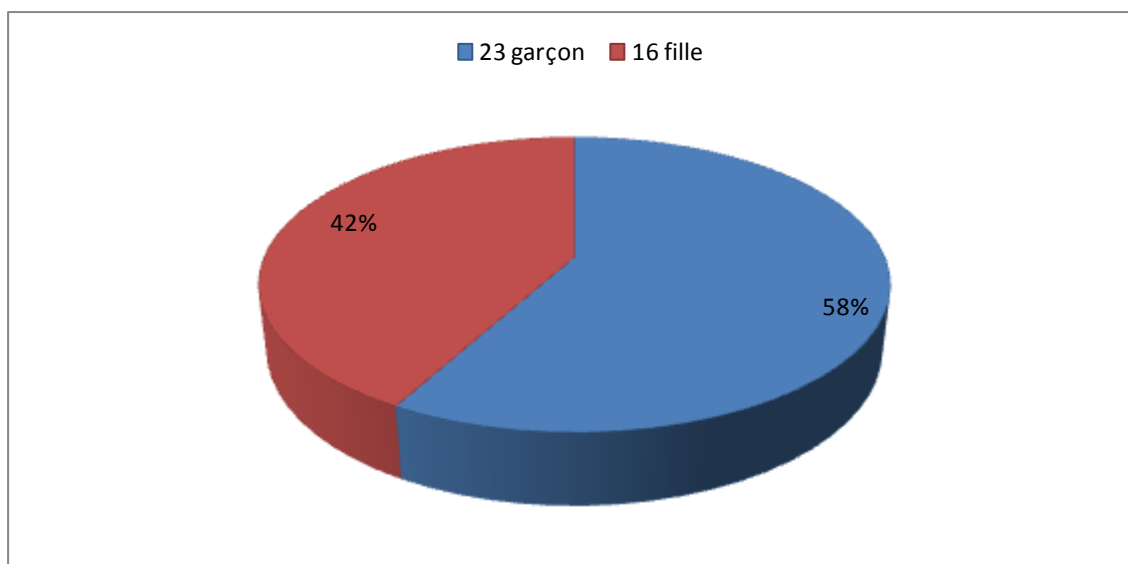
### 3. Etiologie

Le (Tableau 10) ci-dessous indique les principales étiologies de l'ictère néonatal.

**Tableau 10.** Principales étiologies de l'ictère néonatal.

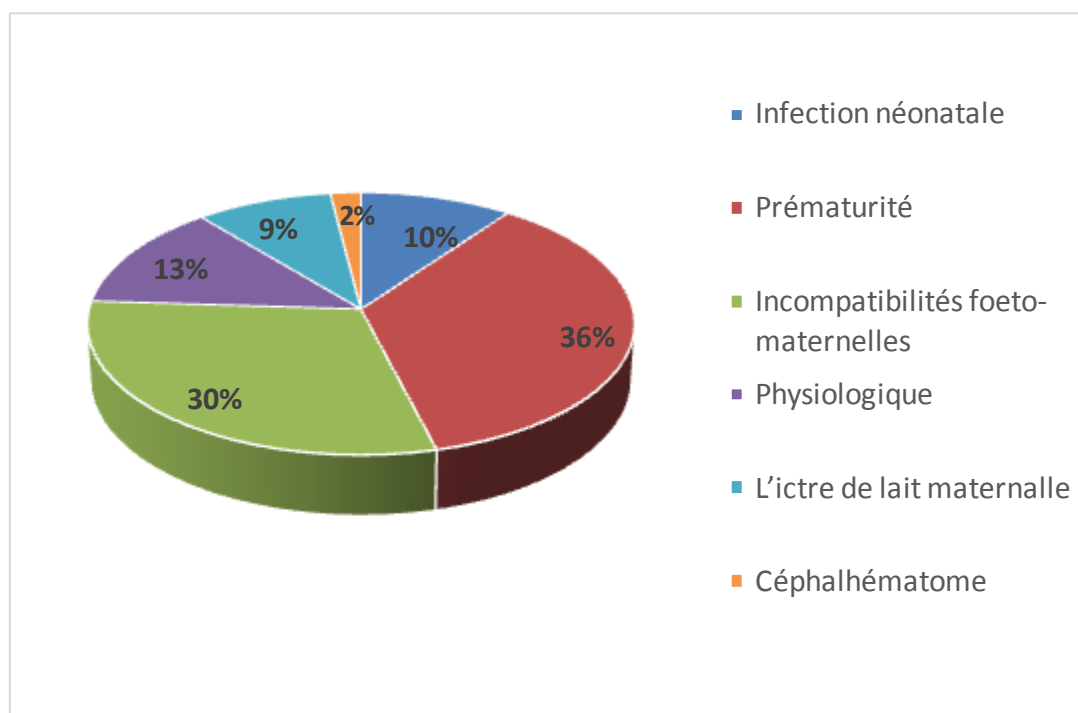
Désignation	Désignation	Nombre des cas	%
<b>Sexe</b>	Garçon	23	58
	Fille	16	42
<b>Etiologie d'ictère</b>	Infection néonatale	5	10
	Prématurité	11	36
	Incompatibilités fœto-maternelles	10	30
	Physiologique	8	13
	L'ictère de lait maternel	4	9
	Céphalhématome	1	2

La répartition selon le sexe montre une prédominance masculine parmi les nouveau-nés atteints de l'ictère néonatal (**Figure 32**). Dans cette étude, la différence entre les deux sexes s'avère très marquante. A ce propos (*Otto et al ; 2000*) [63] n'ont pas relevé de différence significative au seuil de 5%. Nos résultats, néanmoins, sont similaires à ceux rapportés par (*Bellavary ; 1999*) [61].



**Figure 32.** Répartition des cas selon le sexe

La comparaison des résultats avec les données de la littérature, compte tenue des différences des critères d'inclusion entre les études, a mis en évidence une différence entre les principales étiologie de l'ictère néonatal qui sont dominées par les prématurées dans 36%, suivie de l'incompatibilité fœto-maternelle dans 30% , l'ictère physiologique dans 13%, l'infection néonatale dans 10%, l'ictère de lait maternelle à 9%, et céphalématome dans 2 % des cas (**Figure 33**). *Barkat (2003)* a trouvé dans son étude que les étiologies des ictères néonataux pathologiques étaient dominées fréquemment par les infections suivies des incompatibilités materno-fœtales [62].



**Figure 33.** Principales étiologies de l'ictère néonatal.

#### 4. Traitement

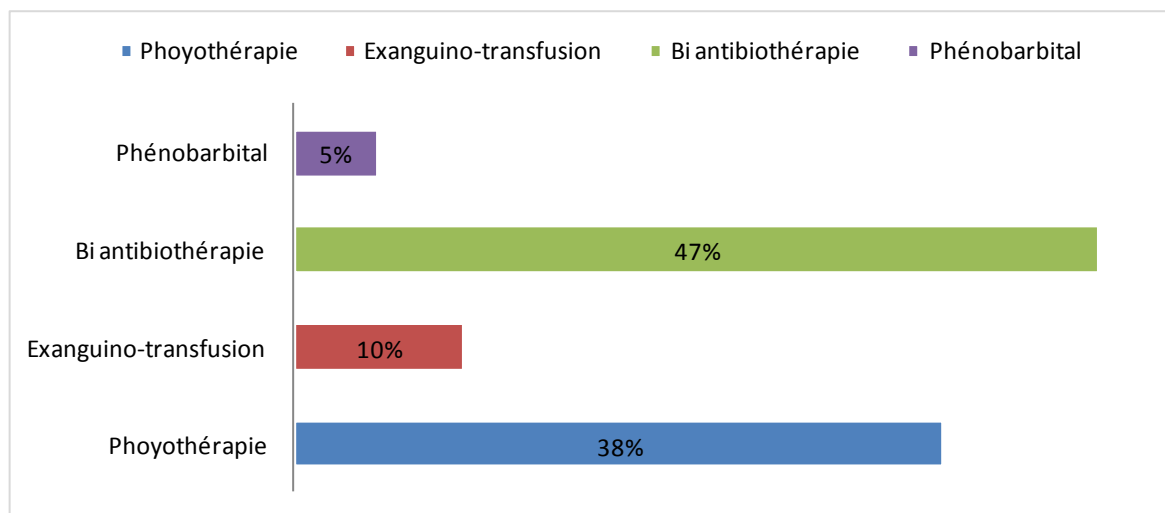
Par rapport aux résultats des analyses sanguines obtenus ; le pédiatre donne son accord pour commencer des séances de photothérapie qui sont réalisées dans le service de néonatalogie. Le pédiatre prépare ensuite une fiche où il détaille le nombre de chacun des médicaments destinés à limiter les effets secondaires de la photothérapie au cas par cas. Le pédiatre précise, également la façon dont le traitement doit être administré, et la quantité ainsi que la durée pendant laquelle la personne soignée devra prendre chaque médicament.

Les doses prescrites sont strictement individuelle. Elles sont calculées pour chaque nouveau-né ictérique en fonction de sa taille, de son poids, et le fonctionnement du foie (**Tableau 11**).

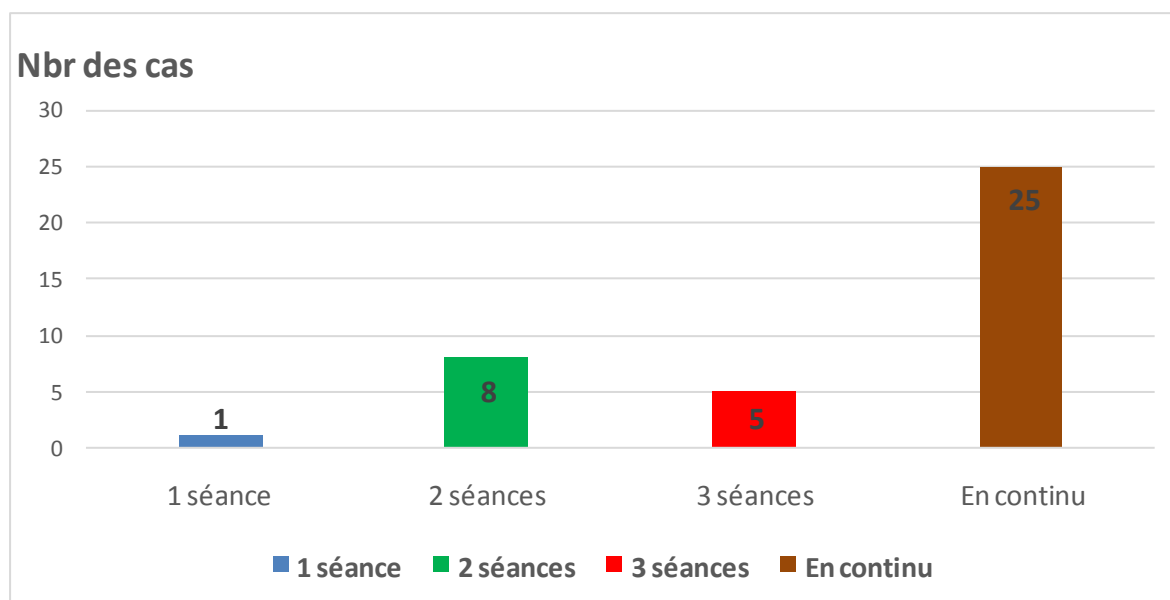
**Tableau 11.** Traitement thérapeutiques et complications.

-	-	Nombre des cas	%
<b>Types de Traitements</b>	Photothérapie	29	38
	Exsanguino-transfusion	4	10
	Bi antibiothérapie	39	52
	Phénobarbital	Manque	5
<b>Nombre des séances de la photothérapie</b>	1 séance	1	-
	2 séances	8	-
	3 séances	5	-
	En continu	25	-
<b>Evolution et complications secondaires</b>	Non précisées	19	49
	Décès	2	5
	Ictère nucléaire	1	3
	Déshydratation	10	24
	Vomissements incoercibles	5	14
	Bradycardie	2	5

La (Figure 34) montre que le traitement est basé essentiellement sur la photothérapie intensive (38%) et l'usage des antibiotiques (47%). Par contre, l'exsanguino-transfusion (10%) et le phénobarbital (5%) sont utilisés rarement comme moyen de traitement.

**Figure 34.** Les différentes thérapeutiques entreprises chez les patients.

La durée de la photothérapie est variable d'un état ictérique à un autre chez le nouveau-né (**Figure 35**). L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (le plus souvent 4 à 8 heures). L'intérêt théorique de la photothérapie discontinuée serait de permettre une ré-équilibration entre les taux sanguins et cutanés de la bilirubine lors de la phase d'arrêt et obtenir ainsi une meilleure efficacité du traitement [74]. Pour (*Senders et al, 2001*) la photothérapie simple, moins efficace, peut être utilisée en continue ; alors que la photothérapie intensive, permettant une baisse très rapide des taux cutanés de bilirubine, devrait être utilisée en séances discontinuées variables de 4 à 8 heures [74].

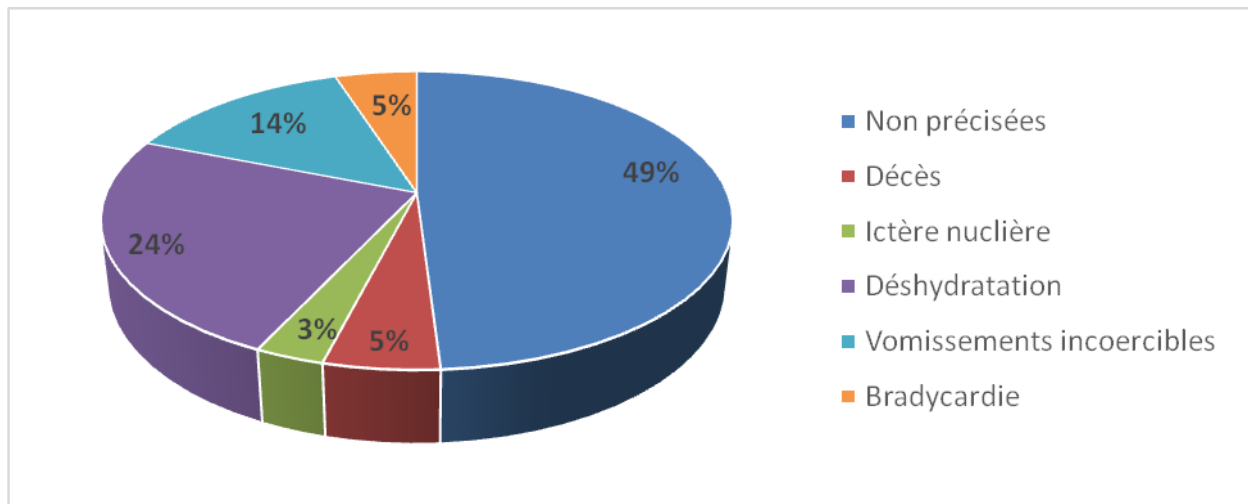


**Figure 35.** Répartition des cas en fonction du nombre de séance de photothérapie.


L'évolution à court terme de la maladie a été marquée par la survenue de certaines complications mentionnées dans la (**Figure 36**). A noter que dans 19 cas l'évolution n'a pas été précisé.

Parmi les effets secondaires de la photothérapie on note souvent le risque de déshydratation par augmentation des pertes hydriques cutanées et un risque d'hyperthermie (*Senders et al, 2001*). En effet, ces mêmes auteurs ont remarqué une augmentation significative de la température cutanée avant et pendant une séance de photothérapie conventionnelle, y compris au niveau du dos non exposé au traitement [73,74].

Ces deux risques imposent une surveillance soignée de la température des individus pendant la photothérapie, et de veiller à une hydratation correcte des nouveau-nés notamment lors de l'allaitement maternel [74].



**Figure 36.** Répartition des cas en fonction du nombre de complications pathologiques.



# **Conclusion Générale**

## Conclusion générale

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


Une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, une utilisation judicieuse de la photothérapie, une surveillance pertinente en laboratoire et le traitement spécifique des autres troubles, sont essentiels pour lutter contre cette maladie.

Les principales étiologies de l'ictère néonatal retrouvés chez nos patients sont dominées par des sujets prématurés dans (36% des cas), l'incompatibilité fœto-maternelle dans (30% des cas), l'infection néonatale représentée par (10% des cas), suivi par l'ictère physiologique (13% des cas), l'ictère de lait maternelle (9% des cas) et le céphalohématome (2% des cas).

Dans une telle situation la meilleure thérapie à entreprendre incite à insister sur la prévention reposant sur une meilleure surveillance des grossesses, l'accouchement dans des structures médicalisés, une bonne prise en charge à la naissance, une information et éducation des parents et un suivi à la long terme des malades.

Par ailleurs, les sorties précoces de la maternité menacent la résurgence du risque de l'ictère nucléaire. Pour contrer cette menace, il faut maintenir une durée de séjour en maternité appropriée et une consultation systématique par le pédiatre avant la sortie de la maternité.





# **Références bibliographiques**

## **Bibliographies**

- [1]-Saunders, W.B., and Tietz, N.W. 1986. Text book of Clinical Chemistry. 13: 88p.
- [2]-Sherwin, J.E., and Overholte, R. 1984. Bilirubine Clinical Chemistry. Theory, analysis and correlation, Kaplan L. A, pesce A.J. (Eds) C. V. Mosby, 1241.2: 386p.
- [3]-Tiribelli, C., and Ostrow, D. 1989. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Hepatology. 2:p. 303-313.
- [4]-De la Farge, France., et Valdiguié, P., 2000. Biochimie clinique. 11 : constituants azotés non protéiques. 2ème édition, Edition EM INTER. 283 p.
- [5]-Mouriquand, CL. 1974. La cellule en interface et la cellule en division. Premier Cycle Des études médicales 81 : Histologie, Armand Colin, Paris. 18-21p.
- [6]-Berk, P.D., and Javitt, N.B. 1978. Hyperbilirubinemia and Cholestasis. Am. J. Med ;64 :p. 311-324.
- [7]-Corongiu, B., and Roth, M. 1990. Le devenir des pigments biliaries dans l'intestin. 48:p. 9-15.
- [8]-Leblanc, B. 1979. Physio pathogénie des ictères. Le point vétérinaire. 9: 45 p.
- [9]-Odievre, M. 1986. Physiologie de la bilirubine. Enc. Med. Chir. (Paris France). Foie-Pancreas, 7014 A10.9:p. 4-5 .
- [10]-Florian, H., Gerd, L, and Isabelle, M. Avril 2005. Biochimie humaine, imprimé par I. M.E.
- [11]- Anonyme : le 26/04/2016 à 16h -<http://www.medicalorama.com/encyclopedie/14348>.
- [12]- Christèle, M. 2008. Le livre de \_ Les 5 fonctions vitales du corps humain 2008.52: p. 09 et 54.
- [13]-Schlumpf and maris. 2007. Clinical Implications of Perinatal Depression. ObstetGynecolClin North Am.711: 23p.

[14]-Hannam, M.M and Rennie, J.M.2000.Investigation of neonatal jaundice,Actapaediatr.694: p.8-97.

[15]-Phillipe, L. 2011. Livre d'urgences pédiatriques. 2ème édition, Edition EM INTER. 283 p.

[16]- Anonyme : consulté le 01/05/2016 à 18h30 : [http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ict%C3%A8re\\_du\\_nouveau\\_n%C3%A9/13789](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/ict%C3%A8re_du_nouveau_n%C3%A9/13789).

[17]-Anonyme: consulté le 11/05/2016 20h15 : [www.doctissimo.fr/html/sante/bebe/jaunisse\\_nouv\\_ne.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/bebe/jaunisse_nouv_ne.htm).

[18]-Anonyme: consulté le 19/05/2016 à 09h15 : <http://fr.answers.yahoo.com/question/index?qid=20080115015428AAKAKE0>.

[19]-Anonyme:consultéle 11/05/2016 à 21h :[http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1223\\_icteres\\_nouveau.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1223_icteres_nouveau.htm).

[20]-Clark, M; Mitchell, A et Walker, R. 2002. L'ictère nucléaire et le nouveau-né en santé Programme canadien de surveillance pédiatrique. 19: p. 200-250.

[21]-Jahrig, D. 2004. American Academy of Pediatrics, Management of hyperbilirubinemia in the newbor Infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics*. 4: p. 114-297.

[22]-Cortey, A., Berry, M., Pernot, F., Lattes F., Galiay, JC et Chevalier, M. 2011. Photothérapie : critères d'indications et choix des modalités, *Archives de pédiatrie*. 18: 6 p.

[23]-Cortey, A. 2011. Ictères et hyper bilirubinémies du nouveau-né. [En ligne] CNRHP. 2: 50 p.

[24]-Megarbane, B. 2008. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase : quand y penser et Quelles précautions prendre ? *Réanimation*. 8: p. 0693-1624.

[25]-Vert, P et Arthuis, M. 2005. Rapport de l'Académie Nationale de médecine. *La première semaine de vie*. 6: p. 2-13.

- [26]-Straczek, H et Vieux, R. 2008. Sorties précoces de maternité : quels problèmes anticiper ? *Archives de Pédiatrie*. 15: p. 1076-1082.
- [27]-Stevenson, K et Vreman, H. 1994. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide. 10: p.1934-1939.
- [28]-Defawe, G. 1999. Annexe pédiatrique. Bilirubine. Institut Mère Enfant.12: p. 5612-5956.
- [29]-Menecier, D. 2006. Hépatobase. Métabolisme et excrétion de la bilirubine. 10: p.120-130.
- [30]-Labrune, P., Trioche-Eberschweiler, P et Gajdos, V. 2010. *Diagnostic de l'ictère du nouveau-né*. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Pédiatrie - Maladies infectieuses. 3: 6 p.
- [31]-Bourillon, A. 2003. *Pédiatrie pour le praticien*.4: 681 p.
- [32]-Ahlfors, E. 2004. *Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding*. 3: p. 386-8.
- [33]-Diot, C., Kibleur, Y et Desfrere, L. 1986. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. 5: p. 7-315.
- [34]-Labrune, P. 1998. *Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge*. *Archives de Pédiatrie*. 10: p.1162-1167.
- [35]-Pashapour, N. 2004. *Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation*. 1: p. 297-316.
- [36]-Shapiros, M. 2000. *Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 3: p. 157-163.
- [37]-Shapiros, M. 2003. *Bilirubin toxicity in the developing nervous system*. 5: p. 410-421.

- [38]-Kaplan, M et Hammerman, C. 2004. *Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world?* Clin Perinatol. 3: p. 75-555.
- [39]-Vingerhoets, F., Russmann, H., Carruzzo, A., et al. 2004. *Mouvements anormaux (dystonie, athétose, chorée, ballisme)*. 1: p. 3-41.
- [40]-Woyton, J; Agrawal, P; Zirnner; M. 1994. Evaluation of the effect of oxytocin use for labor induction on frequency of occurrence and severity of neonatal jaundice. 12: p. 682-685.
- [41]-Rostami, N and Mehrabi, Y. 2005. Identifying the Newborns at Risk for Developing Significant Hyperbilirubinemia by Measuring Cord Bilirubin Levels. 2: p. 81-85.
- [42]-Labrune, P; Trioche-Eberschweiler, P., and Gajdos, V. 2010. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. EMC (Encyclopédie Médico-chirurgicale), Pédiatrie - Maladies infectieuses. 30: 6 p.
- [43]-Bourillon, A. 2003. *Pédiatrie pour le praticien*. 4: 681 p.
- [44]-Kaplan, M. and Hammerman, C. 2004. Understanding and preventing severe neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a concern in the developed world? Clin Perinatol. 3: p. 75-555.
- [45]-Maisels, J. 2009. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten. 11: p. 32-727.
- [47]-Cynober, T., Bader-Meunier, B., and Brossard, Y. 2002. *Anémies hémolytiques du nouveau-né*. 8: 6 p.
- [48]-Roberts, A. 2008. *The changing face of haemolytic disease of the newborn*. 8: p. 23-515.
- [49]-Woyton, J. 2004. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. 1: p. 297-316.
- [50]-Di Maio, M; Langevin; L. 1998. Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards. 5: p. 1156-1161.

[51]-Labrune, P. 1998. Severe neonatal jaundice: Definition and management. 10: p. 1162-1167.

[52]-Messner, KH; Maisels, MJ. 1978. Leure-DuPree AE: Phototoxicity to the newborn primate retina. 2: p. 178-182.

[53]-Straczek, H. 2005. Sorties précoces de maternité: quels problèmes anticiper? Nancy: Université Henri Poincaré. 4: p. 4-20.

[54]-Schneider, AP. 1986. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. 23: p. 3270-3274.

[55]-Suresh, GK; Martin, CL; Soli, RF. 2003. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. 2: p. 07-42.

[55]-Siméoni, U. 2006. Hépatologie et ictère. In: Soins aux nouveau-nés. Edited by Masson. 2: p. 491-506.

[56]-CRUZ-COKE, R., PAREDES, L., MONTENEGRO, A. 1965. Blood groups and urinary microorganisms. 2: p. 185-188.

[57]-Jeffrey Maisels, M., M.B., B.Ch., and Antony, F. M. 2008. Ph.D. Phototherapy for Neonatal Jaundice N Engl J Med. 358: p 8-920.

[58]-BRANGER, B. 2006. Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35 SA ;. Reseau sécurité naissance-pays de Loire.

[59]-Laugier, J., Gold, F. 1991. Abrégé de Néonatalogie. 3ème édition Paris Masson. 58:19p.

[60]-Resselier, J.C. 1962. Considération sur les groupes sanguins et immunisation groupale au Congo. Thèse de Médecine Bruxelles Arscia SA. p 25-60.

[61]-Bellavary, M. 2012.Ictère du nouveau-né et sortie de maternité: Un bilan en Ile-de-France. Mémoire de Diplôme d'Etat de Sage-Femme Université Paris Descartes, Ecole de Sages-Femmes Baudelocque, 201 N° du mémoire 2013PA05MA04.

[62]-Barkat, A., Mdaghri Alaoui, A., Belahssen, A, Bassri, B, Hamdani, S., et LamdouarBouazzaoui, N. 2003. L'ictère néonatal à bilirubine indirecte (Centre National de Référence en Néonatalogie CHU de Rabat?Salé). Médecine du Maghreb. <http://www.santemaghreb.com/maroc/mop8.htm> (consulté le 10 septembre 2014).

[62]-Dr Jacqueline, R., Lumbroso., Dr Lyonel Rossant Révision médicale effectuée par le Dr Jesus Cardenas Mis à jour le 07 avril 2016.

[63]-Otto, F., Vilela, F., Harun, M., Taylo, G. R, Baggasse, P., and Bogin, E. 2000. biochemical blood profile of angoni cattle in mozambique. Israel journal of veterinary medicine home archive journal .55: 3 p.

[64]-Sogni., Philippe.2007.Ictère. Acte sanitaire n°320.p 2. [www.educ.necker.fr](http://www.educ.necker.fr).2007.

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

[66]-Arlettaz, R., Blumberg, A, Buetti, L., Fahnenstich, H., Mieth D., Roth-Kleiner, M.2006.Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant unehyperbilirubinémiePediatrica; 17(3):p. 30- 33.

[67]-Poissonier, M.H, Brossard, Y., Soulié, J.C, Maynier, M .,and Larsen, M.1998. De Lachaux et Cavinié.. Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. Encycl Med Chir ;(Elsevier, Paris), gynécologie obstétrique, 5-020-A-20, Pédiatrie; 4-002-R-25. 12 p.

[68]-Chaviniéj., Brossard ,Y.1995. Les imcompatibilités sanguines 25 ans après 10ème journée des techniques avancées en gynécologie- obstétrique, périnatalogie, PMA. fort-de-France: p. 669-692.

[69]-Labrune, P.1998.Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. Arch Pediatric; 5: p. 1162-1167.

[70]-Bertini,G. MD., Dani, C.MD., Tronchin, M, PhD., and Firmino, F.,Rubaltelli, MD.2001. Is Breastfeeding Really Favoring Early Neonatal Jaundice? Pediatrics; 107(3):41p.

[71]-Odièvre, M. 1998. Ictère au lait de mère. In : Journées Parisiennes de Pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences: p. 85-94.

[72]-Mostapha, F. 1994. Etude rétrospective du Janvier 1980 à Juin 1993. Apport de l'exanguino-transfusion dans l'immunisation fœto-maternelle érythrocytaire « A propos de 74 observations ».Thèse Doctorat Médecine, n°324 : p. 67-76.

[73]-Manganaro, R., Mami, C., Marrone, T., Marseglia, L., Gemelli, M.2001.Incidence of déhydratation and hypernatremia in exclusively breast-fed infants. J Pediatr. 139: p. 5-673.

[74]-Oddie, S., Richmond, S., Coulthard, M. 2001.Hypernatraemic dehydration and breast feeding: a population study. Arch Dis Child; 85: p. 20-317.

[75]-Senterre, J., Delava, S., Capelle, A., Sodoyez-Goffaux, F., André, A, Brocteur, J., Otto-Servais, M., Bouillenne, J. 1966 Déc.Fréquence des exanguino-transfusions et étiologie des ictères pathologiques néonataux. Rev Med Liege. 21(24) : p. 657-63.



# Résumé



## Résumé

Cette étude a porté sur une pathologie très fréquente chez les nouveaux nés à savoir l'ictère néonatal. Elle vise à recenser la fréquence et l'état pathologique et les mesures thérapeutiques à entreprendre chez les malades. L'étude est réalisée chez 39 sujets de sexe masculin et féminin relevant du service de maternité et de l'enfance de -Lala Kheira- site à Mostaganem. Des tests de dosage de bilirubine, hématologique et immunologique ont été réalisés chez les patients.

L'étiologie de l'ictère néonatale est dominée par les sujets prématurés dans 36% des cas, l'incompatibilité fœto-maternelle dans 30% des cas et les infections néonatales; avec 10% des cas.

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

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

## Abstract

This study related to a very frequent pathology at the new-born babies has to know the ictères. It aims at counting the frequency and the pathological state and therapeutic measurements have to undertake among patients.

The study is carried out at 39 subjects of male sex and female concerning service of maternity and the childhood of - Lalla Kheira- site in Mostaganem. Tests of proportioning of bilirubine, hématologic and immunological were carried out among patients.

The etiology of the neonatal ictère is dominated at the premature subjects in 36% of the cases, the neonatal incompatibility fœto-nursery school in 30% of the cases and infections; with 10% of the cases.

The neonatal ictère although it is often very banal, does not have therefore being neglected because it can concern the varied etiologies and to have different meanings at the point to become pathological.

**Keywords:** Bilirubin, ictère, pathology, phototherapy, hyperbilirubinémias.



**PRESENTATION**

Réf.20042,(60 Tests)	Réf 20043,(100 Tests)	Réf. 20050, (450 tests)	Réf. 200492, (220 tests)
R1: 1 x 65 ml	R1: 1 x 110 ml	R1 : 9 x 50ml	R1 : 2 x 110 ml
R2: 20 x 3 ml (lyoph)	R2: 10 x 10 ml (lyoph)	R2 : 9 x 50 ml (lyoph)	R2 : 2 x 110 ml (lyoph)

**PRINCIPE**

Détermination cinétique de l'activité aspartate aminotransférase.

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant:

2 oxoglutarate + L-Aspartate GOT Glutamate + oxaloacetate



Oxalocetate + NADH + H<sup>+</sup> MDH Malate + NAD<sup>+</sup>



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate amino transférase dans l'échantillon.

GOT: Transaminase flutanique

oxaloacétique MDH: Malate Dehydrogenase

**REACTIFS**

<b>Réactif 1</b>	Tampon Tris PH 7.8 à 30°C	80 mmol/l
SolutionTampon	L- aspartate	200 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	NADH	0.18 mmo/l
Substrat	LDH	800 U/l
	MDH	600 U/l
	Oxoglutarate	12 mmol/l

**PREPARATION ET STABILITE**

Reprendre le substrat R2 par 3 ml Réf (20042) ou 10 ml Réf (20043) de Tampon R1. Pour les Réf (20050) et (200492) reconstituer chaque R2 par un flacon R1. cette solution de travail est stable : 7 jours à 2-8°C.  
: 24 heures à 20-25°C.

**ECHANTILLON**

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

**MODE OPERATOIRE**

Longueur d'onde..... 340 nm  
Température..... 25-30-37°C  
Cuve..... 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

Solution de travail	1 ml	3 ml
Pré-incuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incubé 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

**Annexe. 2** : Dosage de la transaminase TGO.

**GOT-ASAT**

Méthode cinétique IFCC  
sans phosphate de pyridoxal

**CALCUL**

à 340 nm DO/min x 1750 = U/l

**LINEARITE**

Si la DO/min à 340 nm est supérieure à 0.15, répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le résultat par 10.

**VALEURS USUELLES**

	25°C	30°C	37°C
Femmes	jusqu'à 16 U/l	Jusqu'à 22 U/l	Jusqu'à 31U/l
Hommes	jusqu'à 19U/l	Jusqu'à 26 U/l	Jusqu'à 38U/l

**REMARQUE**

L'hémolyse peut interférer.

**BIBLIOGRAPHIE**

Bergmeyer H; Bower and Cols. Clin. Chim Acta 70, (1976)  
Bergmeyer H et Wahiegeld Clin. Chem 24, 58 (1978). minutes.

**PRESENTATION**

Réf. 20046, (60 Tests)	Réf 20047, (100 Tests)	Réf. 20040, (450 Tests)	Réf. 200462, (220 Tests)
R1: 1 x 65 ml	R1: 1 x 110 ml	R1: 9 x 50 ml	R1: 2 x 110 ml
R2: 20 x 3 ml (lyoph)	R2: 10 x 10 ml (lyoph)	R2: 9 x 50 ml (lyoph)	R2: 2 x 110 ml (lyoph)

**PRINCIPE**

Détermination cinétique de l'activité Alanine amino transférase

La réaction est initiée par addition de l'échantillon du patient au réactif. Le schéma réactionnel est le suivant:

$$2\text{-oxoglutarate} + \text{L-Alanine} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{Glutamate} + \text{Pyruvate}$$

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactate} + \text{NAD}^+$$

Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon.

GPT: Transaminase Glutamique pyruvique  
LDH: Lactate Dehydrogenase

**REACTIFS**

<b>Réactif 1</b>	Tampon Tris PH 7.5 à 30°C	100 mmol/l
Solution Tampon Alanine		500 mmol/l
<b>Réactif 2</b>	NADH	0.18 mmol/l
Substrat	LDH	1200 UI
	Oxoglutarate	15 mmol/l

**PREPARATION ET STABILITE**

Reprendre le substrat R2 par 3 ml Réf (20046) ou 10 ml Réf (20047) de Tampon R1. Pour les Réf (20040) et (200462) reconstituer chaque R2 par 1 flacon R1.

Cette solution de travail est stable 7 jours à 2-8°C.  
24 heures à 20-25°C.

**ECHANTILLON**

Sérum ou plasma hépariné sans hémolyse.

**MODE OPERATOIRE**

Longueur d'onde..... 340 nm  
Température ..... 25-30-37°C  
Cuve..... 1 cm d'épaisseur  
Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

**GPT-ALAT**

Méthode cinétique (IFCC)  
sans phosphate de pyridoxal

solution de travail	1 ml	3 ml
Préincuber à la température choisie (25,30 ou 37 °C)		
Echantillon	100 µl	300 µl
Mélanger et incuber 1 minute. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.		

**CALCUL**

à 340 nm      DO/min x 1750 = UI/l

**LINEARITE**

Si la DO/min à 340 nm est supérieure à 0,15 répéter le test en diluant l'échantillon au 1/10 avec une solution de NaCl à 9 g/l. Multiplier le résultat par 10.

**VALEURS USUELLES**

	25°C	30°C	37°C
Femmes	jusqu'à 16 U/l	Jusqu'à 22 U/l	Jusqu'à 31U/l
Hommes	jusqu'à 22U/l	Jusqu'à 29 U/l	Jusqu'à 40U/l

**REMARQUE**

L'hémolyse peut interférer.

**BIBLIOGRAPHIE**

Bergmeyer H. Schaibe and Walefeld. Clin. Chem. 24 58 - 73 (1978).  
Bergmeyer and Horder Clin. Chem. Acta 105 147 F (1980).

**Annexe. 3** : Dosage de la transaminase TGP.

## PRESENTATION

Réf. 20101, (160 Test)	Réf 20105, (250 Tests)
R1 : 2x 80 ml	R1 : 2 x 125 ml
R2 : 2 x 80 ml	R2 : 2 x 125 ml
R3 : 1 x 15 ml	R3 : 1 x 20 ml
R4 : 1 x 3 ml (Lyoph)	R4 : 2 x 3 ml (Lyoph)

## PRINCIPE

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

## REACTIFS

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

## ECHANTILLON

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

## MODE OPERATOIRE

## Préparation de l'étalon (R4)

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

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

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

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

## LECTURE

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

## BILIRUBINE TOTALE

## Solution de travail (BT)

(Mélanger 20 Vol R1 avec 1 vol R3)

## Stabilité à l'obscurité

6H à 20 -25°C /2 Jours à 2-8°C

BILIRUBINE TOTALE  
ET DIRECTE

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

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

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

## BILIRUBINE DIRECTE

## Solution de travail (B.D)

Mélanger 20 vol R2 avec 1 vol R3,

## Stabilité à l'obscurité

6 H à 20 - 25° / 2 Jours à 2 - 8°C

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

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

## CALCUL (B.T et B.D.)

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

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

## NOTE

$$\mu\text{mol/l} \quad \begin{array}{c} 0.585 \text{ mg/l} \\ \rightleftarrows \\ 1.710 \end{array}$$

## LINEARITE

BT : 20 mg/dl-200 mg/l (340  $\mu$ mol/l)

BD: 10 mg/dl-100 mg/l (170  $\mu$ mol/l)

## VALEURS USUELLES

Bilirubine totale
0.2-1.0 mg/dl; 2-10 mg/l (3.4 - 17 $\mu$ mol/l)
Bilirubine Directe
0.0 - 0.2 mg /dl ; 0.0 - 2 mg/l (0.0 - 3.4 $\mu$ mol/l)

## BIBLIOGRAPHIE

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

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



# **Annexe**

**ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPESILISE  
EN GYNECO-OBSTETIRIQUE PEDIATRIE ET CHIRURGIE PEDIATRIQUE  
MERE & ENFANT LALLA KHEIRA- MOSTAGANEM**

**Unité de Néonatalogie****FICHE DE SERVEILLANCE**

Nom .....

Prénom .....

Date de naissance.....

Groupage .....

Diagnostique.....

Date d'entré.....

Lit.....

**J 1****Poids****Taille :****PC:**

	9h	12h	15h	18h	21h	00h	03h	06h
<b>T °</b>								
<b>FC</b>								
<b>FR</b>								
<b>Score de silverman</b>								
<b>Convulsion</b>								
<b>Ictère</b>								
<b>Selles</b>								
<b>Alimentation</b>								

**J 2****Poids****Taille :****PC:**

	9h	12h	15h	18h	21h	00h	03h	06h
<b>T °</b>								
<b>FC</b>								
<b>FR</b>								
<b>Score de silverman</b>								
<b>Convulsion</b>								
<b>Ictère</b>								
<b>Selles</b>								
<b>Alimentation</b>								

**J 3****Poids****Taille :****PC:**

	9h	12h	15h	18h	21h	00h	03h	06h
<b>T °</b>								
<b>FC</b>								
<b>FR</b>								
<b>Score de silverman</b>								
<b>Convulsion</b>								
<b>Ictère</b>								
<b>Selles</b>								
<b>Alimentation</b>								

**Annexe.04.** Fiche de surveillance du service néonatalogie.

**ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPESILISE  
EN GYNECO-OBSTETIRIQUE PEDIATRIE ET CHIRURGIE PEDIATRIQUE  
MERE & ENFANT LALLA KHEIRA- MOSTAGANEM**

**Unité de Néonatalogie**

Nom .....  
Prénom .....  
Date de naissance.....  
Groupage .....

Diagnostique.....  
Date d'entré.....  
Lit.....

**FICHE DE TRAITEMENT**

1/

2/

3/

→  
→  
→

4/

→  
→  
→

5/

Perfusion de ..... cc/Kg/l

Soit : ..... cc/j

Electrolytes .....

..... début : .....H

..... fin : .....H

.....

Débit = ..... gouttes/ min



6/

**Signature de Médecin**

