

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem  
جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M<sup>lle</sup> BELARBI Amina

M<sup>lle</sup> FELLOUH Zineb

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

**Aspect épidémiologique de l'ictère néonatal au niveau du service de néonatalogie de l'EHS mère-enfant lala kheira Mostaganem.**

Déposée le 18/09/2022

DEVANT LE \*JURY

Présidente :	Rebai w	MCA	Université Mostaganem ,Algérie
Examineur :	Mme Grar	MCA	Université Mostaganem ,Algérie
Promotrice :	M HENNIA Aicha.	MCA	Université Mostaganem ,Algérie

Année universitaire : 2021-2022



## REMERCIEMENT

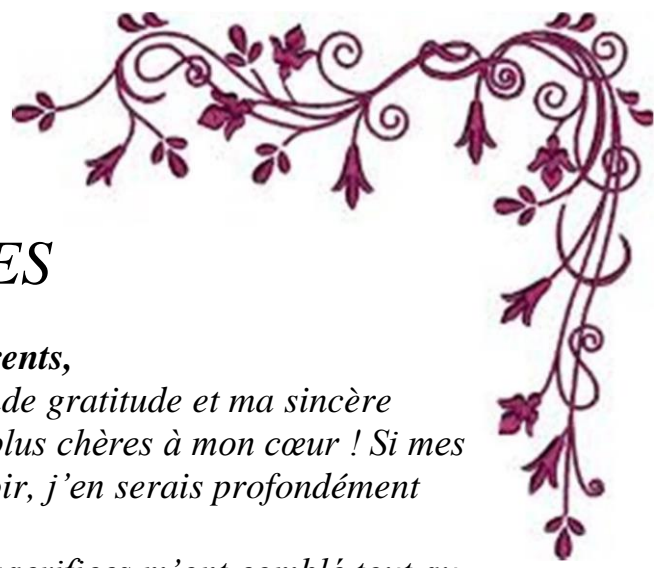
*Avant tout, Je tiens à remercier dieu, le tout puissant, qui nous avons donné la force, la santé, la patience et la volonté pour la réalisation de ce travail.*

*Mes profondes gratitude et mes vifs remerciements s'adressent à notre encadreur **Dr Hennia A.** pour l'orientation de notre travail avec disponibilité, patience et bienveillance, pour son aide, encouragements, précieux conseils et sa confiance en moi, tout le long de la réalisation de ce travail. Je tiens à lui exprimer toute mes gratitude.*

*Nous remerciant le président de jury et les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger et examiner ce travail : **Dr Rbai** et **Dr Grar** au département de biologie à l'université de Mostaganem.*

*On tiens également à remercier toutes l'équipe du service de néonatalogie et même de laboratoire de l'hôpital Lala Kheira qui nous avons suivi et aide durant toute la période du stage sans exception et surtout Médecin chef de néonatalogie **Dr KADAZAIR** , Médecin biologiste **Dr MEDINI K.***

*Nous exprimons sincères reconnaissances à tous les professeurs de la faculté science de la nature et de la vie sans exception pour leurs efforts fournis durant les cinq années de mon parcours.*



## **DEDICACES**

### ***A mes très chers parents,***

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse.*

*Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette mémoire soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.*

### ***A ma très chère soeur SARA***

### ***A mon très chère frère MOSTAFA***

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

### ***A mes amies***

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

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



**AMINA**



## *DEDICACES*

*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, et mes sœurs RACHIDA**, **SAMIA**, **AICHA** et toute la famille Surtout ma mère sans oublier mon père.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours soutenu,*

*Sans oublier mon binôme **BELARBI AMINA** qui j'ai élaboré mon projet de fin d'étude.*

*En fin à tous ceux qui m'apprécient à ma juste valeur.*

**ZINEB**



## Résumé

L'ictère est un symptôme extrêmement fréquent en période néonatale, il est l'expression clinique du dépôt de la bilirubine dans les différents tissus de l'organisme. Cette fréquence élevée est due aux particularités métaboliques chez les nouveau-nés. L'évolution est le plus souvent bénigne, cependant l'ictère peut parfois évoluer vers la neurotoxicité avec un risque de séquelles définitives.

L'objectif de ce travail à analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques et thérapeutiques d'une population de nouveau-nés ictériques à termes et prématurés. Ce travail concerne une enquête épidémiologique analytique rétrospective au niveau du service de néonatalogie de l'établissement hospitalier de santé spécialisé « Mère et Enfant Lala Kheira » à Mostaganem, durant la période qui s'étalait entre du 1<sup>er</sup> au 30 Avril de l'année en cours. Une prédominance masculine a été enregistrée avec 61% des cas et une sex-ratio de 1,6. 17% des nouveau-nés sont prématurés. L'ictère est précoce dans 30% des cas. L'âge moyen à l'admission est de 5 jours et la durée moyenne d'hospitalisation dans notre série est de 3 jours. Les taux de bilirubinémie à l'admission variaient entre des extrêmes de 54,9mg/l à 407 mg/l. aucune relation significative n'est établie entre le taux de bilirubine totale et le sexe ( $p=0,486$ ), le mode d'accouchement ( $p=0,469$ ) et l'allaitement ( $p=0,273$ ). L'anémie est présente chez 22% des nouveau-nés, la CRP est positive chez 57% et le test de Coombs est positif dans 4% des cas. Les étiologies révélées sont dominées par l'ictère physiologique (35% des cas), suivi de l'incompatibilité ABO dans 17% des cas, prématurité 13%, infection néonatale et étiologie inconnue 9%, Bousse séro sanguin, ictère nucléaire, hypothyroïdien et incompatibilité de Rh, chacune des ces étiologies dans 4% des cas. Le traitement repose essentiellement sur la photothérapie associée au traitement étiologique. Un nouveau-né a bénéficié de l'exsanguino-transfusion.

Malgré l'évolution favorable de l'ictère chez la totalité des nouveau-nés, il reste un symptôme fréquent à risque de complications graves nécessitant une prise en charge dans des structures de néonatalogie spécialisées avec l'évaluation minutieuse des facteurs de risque et du dépistage précoce.

**Mots clés :** ictère ; nouveau-né ; hyperbilirubinémie ; facteur de risque ; photothérapie.

## **Abstract**

Jaundice is an extremely common symptom in the neonatal period, it is the clinical expression of the deposition of bilirubin in the various tissues of the body. This high frequency is due to metabolic peculiarities in newborns. The evolution is most often benign, however jaundice can sometimes progress to neurotoxicity with a risk of permanent sequelae.

The objective of this work is to analyze the clinical, etiological and therapeutic characteristics of a population of jaundiced term and premature newborns. This work concerns a retrospective analytical epidemiological survey at the level of the neonatology department of the hospital specialized "Mother and Child Lala Kheira" in Mostaganem, during the period which ran from April 1 to 30 of the current year. A male predominance was recorded with 61% of cases and a sex ratio of 1.6. 17% of newborns are premature. Jaundice is early in 30% of cases. The average age at admission is 5 days and the average length of hospitalization in our series is 3 days. Bilirubin levels at admission ranged from extremes of 54.9 mg/l to 407 mg/l. no significant relationship was established between the total bilirubin level and gender ( $p=0.486$ ), mode of delivery ( $p=0.469$ ) and breastfeeding ( $p=0.273$ ). Anemia is present in 22% of newborns, CRP is positive in 57% and the Coombs test is positive in 4% of cases. The etiologies revealed are dominated by physiological jaundice (35% of cases), followed ABO incompatibility in 17% of cases, prematurity in 13%, neonatal infection and unknown etiology in 9%, Serum eruption, kernicterus, hypothyroidism and Rh incompatibility, each of these etiologies in 4% of cases. Treatment is essentially based on phototherapy associated with etiological treatment. A newborn has benefited from exchange transfusion.

Despite the favorable evolution of jaundice in all newborns, it remains a frequent symptom at risk of serious complications requiring treatment in specialized neonatology structures with careful assessment of risk factors and early detection.

**Keywords:** jaundice; new born; hyperbilirubinemia; risk factor; phototherapy

## ملخص

يعد اليرقان من الأعراض الشائعة للغاية في فترة حديثي الولادة ، وهو تعبير سريري عن ترسب البيليروبين في أنسجة الجسم المختلفة. هذا التردد العالي ناتج عن الخصائص الأيضية عند الأطفال حديثي الولادة. غالبًا ما يكون التطور حميدًا ، ولكن يمكن أن يتطور اليرقان أحيانًا إلى تسمم عصبي مع خطر حدوث عقابيل دائمة

الهدف من هذا العمل هو تحليل الخصائص السريرية والمسببة والعلاجية لمجموعة من اليرقان الناضجين وحديثي الولادة المبتسرين. ويتعلق هذا العمل بإجراء مسح وبائي تحليلي بأثر رجعي على مستوى قسم طب الأطفال حديثي الولادة بالمستشفى المتخصص "الأم والطفل لالا خيرة" في مستغانم ، خلال الفترة من 1 إلى 30 أبريل من العام الحالي. وسُجّلت غلبة للذكور بنسبة 61% من الحالات ونسبة الجنس 1.6. 17% من الأطفال حديثي الولادة خدج. يظهر اليرقان في وقت مبكر في 30% من الحالات. متوسط العمر عند القبول هو 5 أيام ومتوسط مدة الاستشفاء في سلسلتنا 3 أيام ، وتراوحت مستويات البيليروبين عند الدخول من 54.9 مجم / لتر إلى 407 مجم / لتر. لم يتم تحديد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستوى البيليروبين الكلي والجنس (ع = 0.486) ، وطريقة الولادة (ع = 0.469) والرضاعة الطبيعية (ع = 0.273). يوجد فقر الدم في 22% من الأطفال حديثي إيجابي في 57% ، واختبار كومبس إيجابي في 4% من الحالات. ويغلب المسببات التي تم الكشف عنها عن CRP الولادة ، و في 17% من الحالات. ، الخداج في 13% ، عدوى ABO طريق اليرقان الفسيولوجي (35% من الحالات) ، يليه عدم توافق حديثي الولادة ومسببات غير معروفة في 9% ، اندفاع المصل ، اليرقان ، قصور الغدة الدرقية وعدم توافق عامل ريسس ، كل من هذه المسببات في 4% من الحالات ، يعتمد العلاج بشكل أساسي على العلاج بالضوء المرتبط بالعلاج المسبب للمرض. استفاد مولود جديد من تبادل الدم

على الرغم من التطور الإيجابي لليرقان لدى جميع الأطفال حديثي الولادة ، إلا أنه يظل عرضًا متكررًا لخطر حدوث مضاعفات خطيرة تتطلب العلاج في هياكل متخصصة لطب حديثي الولادة مع تقييم دقيق لعوامل الخطر والاكتشاف المبكر

الكلمات الرئيسية: اليرقان. مولود جديد ؛ فرط صفراء الدم؛ عامل الخطر ؛ العلاج بالضوء

# Sommaire

Liste des abréviations  
Liste des figures  
Listes des tableaux

INTRODUCTION 1

## **PARTIE THEORIQUE** **CHAPITRE I : LA BILIRUBINE**

1. Définition de la Bilirubine	5
2. Structure et propriétés physicochimiques de la bilirubine :	5
2.1. Structure chimique et formation	5
2.2. Propriétés des bilirubines	6
2.2.1. Immunitaire	6
2.2.2. Physico-chimique	6
3. Historique de la bilirubine	8
4. Métabolisme de la bilirubine	8
4.1. L'hème	10
4.2. Captation par le foie	10
4.3. Conjugaison hépatocytaire	11
4.4. Étape post-hépatique	11
4.4.1. Excrétion dans la bile	11
4.4.2. Cycle entéro-hépatique	11
4.5. Localisation tissulaire de la production de la bilirubine	12
5. Élimination de la bilirubine	12
6. Fonctions métaboliques de la bilirubine	13
7. Facteurs affectant le métabolisme de la bilirubine	14
8. Métabolisme de bilirubine en période néonatale	15
9. Hyperbilirubinémie néonatale	16

## **CHAPITRE II : L'ICTERE NEONATALE**

1. L'ictère néonatal	19
2. Epidémiologie	19
2.1. Fréquence	19
2.2. Sexe	20
3. Différents types d'ictère	20
4. Etiologie	21
4.1. Ictère précoce	21
4.1.1. Infection néonatale	21
4.1.2. La prématurité	22
4.1.3. Les incompatibilités foeto-maternelles	22
4.1.4. Ictère simple (physiologique)	24

4.1.5. Ictère au jeun	24
4.2. Ictère prolongé	24
4.2.1. Les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine	24
4.2.2. Ictères liés à un déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine	25
4.2.3. Les ictères liés à un déficit constitutionnel et permanent de la glucuroconjugaison de la bilirubine	26
5. Diagnostic étiologique	27
5.1. Apport de la clinique	27
5.1.1. Évaluation clinique	28
5.1.2. Approche clinique	29
6. Diagnostic biologique	30
6.1. Bilirubine plasmatique	30
6.2. Test de Coombs	31
6.2.1. Test de COOMBS direct	31
6.2.2. Test de COOMBS indirect	32
6.3. Hémogramme	32
6.4. Le protéine réactive-C (CRP)	33
6.5. Radiologie	33
6.5.1. Echographie abdominale en cas d'ictère cholestatique	33
6.5.2. Radiographie pulmonaire	33
7. Prise thérapeutique	34
7.1. Exsanguino-transfusion et immunoglobulines polyvalentes	34
7.2. Traitements pharmacologiques	35
7.3. La photothérapie	35
7.3.1. Principe	35
7.3.2. La photothérapie conventionnelle	36
7.3.3. La photothérapie intensive	36

## **PARTIE PRATIQUE**

### **CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES**

1. Présentation de l'étude	40
1.1. Objectif	40
1.2. Type et cadre d'étude	40
1.3. Population de l'étude	40
1.3.1. Critères d'inclusion	40
1.3.2. Critères d'exclusion	40
1.4. Echantillonnage et collecte des données	40
2. Prélèvement du sang	41
3. Analyses biochimiques	41
3.1. Détermination des Bilirubines totale et directe	41
3.1.1. Principe	41
3.1.2. Calcul et intervalles de références	41
4. Analyse hématologique	42
4.1. Détermination des paramètres de la numération de formule sanguine	42
4.1.1. Principe	42

4.1.2. Intervalles de références	43
5. Analyses hémato-immunologiques	43
5.1. Détermination des Groupe sanguins ABO/Rhésus D	43
5.2. Détermination de Test de Coombs Direct	43
5.2. Détermination de Test de Coombs Direct	44
6. Analyse statistique	44

## **CHAPITRE II : RESULTATS ET DISSCUSSION**

1. Présentation des cas analysés épidémiologie	46
1.1. Sexe	46
1.2. Âge à l'admission	46
1.3. Durée d'hospitalisation	47
2. Enquête anamnestique	47
2.1. Age maternel	47
2.2. Accouchement	48
2.3. Gestité	48
2.4. Parité	49
2.5. Âge gestationnel	49
2.6. Groupage-ABO Rhésus des mamans	50
3. Etude clinique	50
3.1. Délai d'apparition de l'ictère	50
3.2. Poids à l'admission	51
3.3. Allaitement maternel	51
4. Etude paraclinique	52
4.1. Hémogramme	52
4.2. Taux de bilirubine	52
4.3. Groupage-ABO Rhésus du nouveau-né	52
4.4. Test de Coombs direct	53
4.5. Dosage de la CRP	53
5. Etiologie	54
6. Prise en charge thérapeutique	54
6.1. Photothérapie	54
6.2. Antibiothérapie	55
6.3. Transfusion	55
6.4. Exsanguino-transfusion	56
CONCLUSION	64
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES	66

## Liste des Abréviations

**%** : Pourcentage

**Ac** : anticorps

**AG** : acide glucuronique

**BD** : Bilirubine indirecte

**BDG** : diglucuronide de bilirubine,

**BI** : Bilirubine directe

**BMG** : Monoglucuronide de bilirubine

**BMJ** : Ictère tardif du lait maternel (Breast Milk Jaundice )

**BR** : Bilirubine.

**BST** : bilirubine sérique totale

**BT** : Bilirubine Totale

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

**DCT** : discrete cosine transform

**EST** : Exsanguino-transfusion

**g/dl** :gramme sur décilitre

**G6PD** :glucose-6-phosphate déshydrogénase

**GT** : glucose transférase

**H** : heure

**HB** : l'hyperbilirubinémie

**Hb** : hémoglobine

**HC** : L'hypothyroïdie congénitale

**HO-1** : Hème-Oxygénase-1

**HSA** : albumine sérique humaine ;

**Ht** : hématocrite

**IFM** : L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle

**IgA** : immunoglobuline A

**IgG** : immunoglobuline G

**INBP** :L'incidence des infections néonatales bactériennes précoces

**j** : jour

**MCV** : maladie cardiovasculaire

**mg/dl** : mM

**MRP 2**: Mufti Drug Resistance Protein 2

**mW/cm<sup>2</sup>/nm** : micro watt sur centimètre cube sur nanomètre

**nm** : nanomètre

**NN** : nouveau née

**OATP2** : polypeptide de transport d'anions organiques

**PCR** : protéine réactive-C (CRP)

**pH** : potentiel hydrogène

**pKa**: protéine kinase a

**PTC** : photothérapie conventionnelle

**PTI** : photothérapie intensive

**Rh** : Rhésus

**SA** : semaine d'aménorrhée

**SCN2** : Syndrome de Crigler Najjar 2

**SGB** : *Streptocoque du groupe*

**TCD** : test de Coombs direct

**UCB** : Bilirubine non conjuguée

**UDP** : diphosphate d'uridine

**UDPGT** : UDP-glucuronosyl transférase

**UGT1A1** : uridine diphosphoglucuronosyl transférase 1A1.

## Liste des Figures

N°	Titre	Page
1	Structure chimique de la bilirubine naturelle IX $\alpha$ 4Z,15 Z	5
2	Schéma des interactions moléculaires des 3 formes de bilirubine non conjuguée (B : bilirubine)	7
3	Formes moléculaires de la bilirubine à différents pHs	7
4	Métabolisme de la bilirubine dans le corps	9
5	Action successive des enzymes HO et BVR	10
6	Captation de la bilirubine non conjuguée par l'hépatocyte et l'excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile	11
7	Voie d'excrétion de la bilirubine	13
8	Illustration schématique du métabolisme de la bilirubine dans la vie foetale et néonatale	16
9	Epidémiologie d'ictère néonatale au monde	20
10	<b>Structure</b> chimique de la bilirubine naturelle non conjuguée	25
11	Démarche étiologique et causes à évoquer devant un ictère du nourrisson	27
12	Un bilimètre.	29
13	Principe du test de Coombs (direct et indirect)	31
14	Le risque dépend du taux de bilirubine sérique totale	34
15	Système de photothérapie compact neoBLUE pour le traitement de la jaunisse	37
16	Auto-analyseur pour FNS de type Mythic 18..	42
17	Répartition des nouveau-nés selon le sexe.	46
18	Âge à l'admission des nouveau-nés.	46
19	Durée d'hospitalisation des nouveau-nés.	47
20	Répartition des parturientes selon l'âge maternel.	47
21	Répartition des parturientes selon le mode d'accouchement.	48
22	Répartition des parturientes selon la gestité.	48
23	Répartition des parturientes selon le nombre des parités.	49
24	Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel.	49
25	Groupage-ABO Rhésus de la mère.	50
26	Répartition des nouveau-nés selon le délai d'apparition de l'ictère.	50
27	Poids des nouveau-nés à l'admission.	51
28	Répartition des nouveau-nés selon l'allaitement maternel.	51
29	Groupage-ABO Rhésus du nouveau-né.	53
30	Répartition selon le test de la protéine C réactive (CRP).	54
31	Répartition des nouveau-nés selon les étiologies.	54
32	Répartition des nouveau-nés selon la photothérapie pratiquée.	55
33	Répartition des nouveau-nés selon la prise d'antibiotiques.	55
34	Répartition selon la transfusion.	55

## Liste des Tableaux

N°	Titre	Page
1	Allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né	23
2	Guide de la coloration cutanée avec le niveau de bilirubine	28
3	Intervalles de références.	42
4	Les Valeurs de référence en hématologie pédiatrique	43
5	Les anomalies rencontrées à l'hémogramme.	52
6	Répartition selon le résultat du test de Coombs.	53

# **INTRODUCTION**

L'hyperbilirubinémie est le motif le plus fréquent de consultation et d'hospitalisation chez les nouveau-nés, pour lesquels elle entraîne des conséquences neurologiques potentielles, parfois graves et irréversibles (1). La jaunisse néonatale est définie par l'organisation mondiale de la santé comme une décoloration jaunâtre de la partie blanche des yeux et de la peau chez un nouveau-né en raison d'un taux élevé de bilirubine (2). Un ictère néonatal non traité peut entraîner le décès en période néonatale et l'ictère nucléaire, cause majeure de l'handicap neurologique (paralysie cérébrale choréo-athétoïde, surdité, troubles du langage) chez les enfants qui survivent à ce drame néonatal largement évitable (3,4).

L'ictère peut-être soit à bilirubine libre (ou non conjuguée), soit à bilirubine conjuguée. La bilirubine libre est aussi appelée bilirubine indirecte, elle est liposoluble. La bilirubine conjuguée est hydrosoluble et connue sous le terme de bilirubine directe. Les ictères à bilirubine libre sont de loin les plus fréquents en période néonatale en raison du métabolisme particulier de la bilirubine à cet âge. Les ictères à bilirubine conjuguée posent quant à eux des problèmes diagnostiques et thérapeutiques différents. L'ictère à bilirubine libre présente une évolution le plus souvent bénigne (5).

Le diagnostic clinique de l'ictère est habituellement facile mais il ne permet pas toujours de juger de son intensité, en raison d'une sous-estimation fréquente. L'anamnèse reste fondamentale et doit rechercher des situations à risque ; telles que des incompatibilités sanguines fœto-maternelles, l'existence d'un contexte évocateur d'une infection maternofoetale, la prématurité, les antécédents familiaux d'hémolyse, de traumatisme obstétrical, souffrance fœtale aigue avec acidose, l'utilisation de médicaments, et le jeûne prolongé. L'appréciation de la gravité doit être faite aussi sur le plan biologique par la mesure de la concentration de bilirubine (6).

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 (7,8). La surveillance des femmes enceintes, la médicalisation des accouchements ainsi qu'un meilleur partenariat obstétricien-pédiatre permettront de prévenir cette pathologie (9).

## INTRODUCTION

L'objectif du présent travail consiste à analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques et thérapeutiques d'une population de nouveau-nés ictériques à terme et prématurés hospitalisés au niveau du service de néonatalogie de l'établissement hospitalier de santé spécialisé « Mère et Enfant Lala Kheira » à Mostaganem durant la période qui s'étalait entre du 1<sup>er</sup> au 30 Avril de l'année en cours.

**SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE**

# **CHAPITRE 1**

## **LA BILIRUBINE**

## 1. Définition de la Bilirubine :

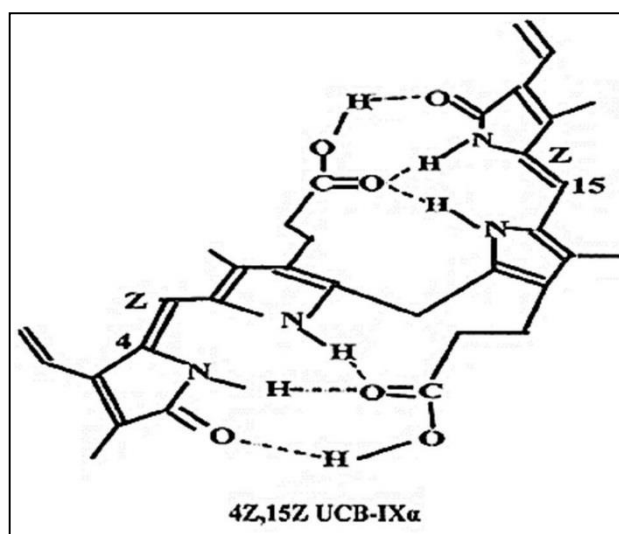
La bilirubine (BR), principal pigment biliaire du sang animal, est le produit de dégradation ultime de l'hémoglobine et sert comme biomarqueur au diagnostic de l'hémolyse et de la fonction hépatique (10). Elle est formée au cours d'un processus complexe qui implique des réactions d'oxydo-réduction et participe à la conservation des réserves de fer du corps humain (11).

La bilirubine est une substance biochimique aux bénéfices métaboliques (12) et un composé endogène qui peut être toxique dans certaines conditions mais, d'un autre côté, une légère hyperbilirubinémie non conjuguée pourrait protéger contre les maladies cardiovasculaires et le développement de tumeurs car il a été récemment reconnu que la bilirubine non conjuguée (UCB ou unconjugated bilirubin) possédait une forte activité antioxydante (13).

## 2. Structure et propriétés physicochimiques de la bilirubine :

### 2.1. Structure chimique et formation :

À première vue, la bilirubine semble être une simple molécule. Cependant, la molécule UCB (bilirubine non conjuguée) IX $\alpha$  4Z,15Z, le composé majeur chez les mammifères, a une structure stéréochimique particulière (4). La bilirubine (BR) est un tétrapyrrole hautement hydrophobe et insoluble dans l'eau (36).



**Figure 1.** Structure chimique de la bilirubine naturelle IX $\alpha$  4Z,15 Z (14).

En effet, tous les groupes hydrophiles sont impliqués dans des liaisons hydrogène fortes, ce qui transforme la molécule en une molécule fermée avec une conformation en tuiles faitières. Ces liaisons hydrogène rendent l'UCB hydrophobe et elles protègent également le –CH<sub>2</sub>– central, qui devient ainsi inaccessible lors du dosage par le réactif diazoïque. Selon le pH du plasma, de la bile ou de l'urine, l'UCB peut être présent sous forme de diacide non chargé, de mono-anion ou de di-anion (13).

Le diacide non chargé est de loin l'espèce dominante à pH bas et physiologique (>80%) mais les fractions ionisées deviennent plus importantes en milieu alcalin, car les valeurs de pKa ont été déterminées respectivement à 8,12 et 8,44 pour le premier et pour le deuxième anion (13).

### 2.2. Propriétés des bilirubines :

#### 2.2.1. Immunitaire :

BR est un produit de l'activité enzymatique de HO-1 (Heme-Oxygenase-1), on a supposé que son effet sur la fonction des cellules immunitaires fût similaire à celui de HO-1. Cependant, diverses expériences soutiennent un rôle direct de BR dans la modulation de la réponse immunitaire. L'incubation *in vitro* de cellules immunitaires avec BR non conjugué à des concentrations cliniquement pertinentes a entraîné une inhibition de la prolifération des lymphocytes B, la production de cytokines liées à la fonction des macrophages et l'induction des voies de signalisation apoptotiques extrinsèques et intrinsèques (16).

Certains mécanismes moléculaires ont déjà été proposés pour la capacité du BR à inhiber la croissance cellulaire : la régulation négative des voies de signalisation de la protéine kinase activée par les mitogènes et la prévention de la translocation nucléaire du facteur nucléaire- $\kappa$ B sont deux possibilités. Il a également été démontré que BR inhibe la protéine kinase C et les protéines kinases Ca<sup>+2</sup>-calmoduline-dépendantes (17).

#### 2.2.2. Physico-chimique :

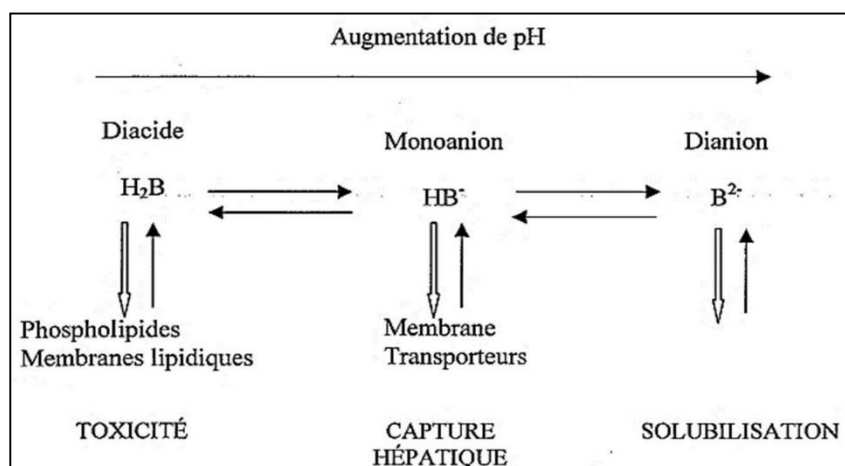
Les propriétés physico-chimiques et biologiques de la bilirubine découlent de l'existence de ses liaisons hydrogènes intramoléculaires (18). La bilirubine libre est considérée comme une molécule liposoluble, mais Brodersen (1979) la considéra plutôt comme une molécule polaire avec une faible solubilité en solution aqueuse.

## CHAPITRE 1 : LA BILIRUBINE

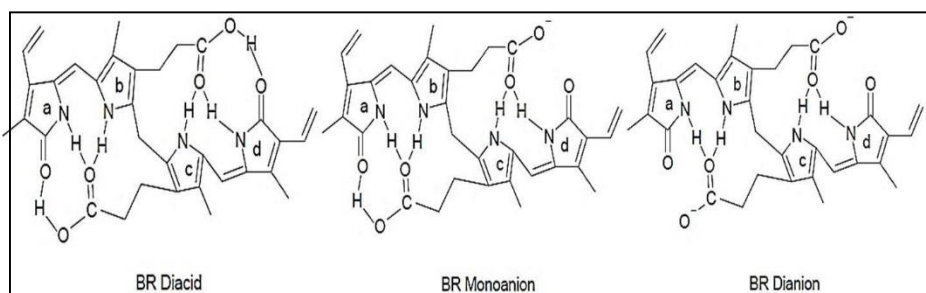
En revanche, la bilirubine liée à l'albumine est soluble dans le plasma circulant et la bilirubine conjuguée est hydrosoluble et normalement éliminée dans la bile. Selon Brodersen (1979), la bilirubine libre existe sous trois formes :

- Une forme dianionique ( $B^{2-}$ ), préférentiellement liée à l'albumine ;
- Une forme monoanionique ( $HB^-$ ), forme prédominante à pH physiologique et la plus facilement transportable dans les hépatocytes ;
- Une forme diacide ( $H_2B$ ) qui interagit avec les phospholipides (18).

Le pH joue un rôle important dans l'équilibre de ces trois formes. Ainsi une augmentation de pH provoque une concentration importante de  $HB^-$  et  $B^{2-}$ . En revanche, une diminution du pH engendre une forte concentration de la forme  $H_2B$ , distribuée passivement à l'intérieur des membranes lipidiques. Si l'excédent de bilirubine à l'intérieur de la cellule ne se trouve pas lié ou métabolisé, cela peut endommager la cellule neuronale, notamment dans le cas de l'ictère nucléaire (18).



**Figure 2.** Schéma des interactions moléculaires des 3 formes de bilirubine non conjuguée (B : bilirubine) (18).



**Figure 3.** Formes moléculaires de la bilirubine à différents pHs (37).

## CHAPITRE 1 : LA BILIRUBINE

La bilirubine est présente sous forme de diacide, également connue sous le nom de bilirubine IX, avec de petites quantités de mono-anion et de di-anion également présentes au pH physiologique (7,4). L'élévation du pH en ajoutant de l'hydroxyde de sodium encouragera la formation du diacide, augmentant la solubilité de la bilirubine. Dans le sérum, la solubilité à pH neutre est améliorée par la liaison à l'albumine.

### 3. Historique de la bilirubine :

La bilirubine est un pigment produit lors de la dégradation de l'hème. Son accumulation dans les téguments et les conjonctives mène à une coloration jaunâtre de la peau et des yeux. Cette variation de couleur caractéristique, décrite depuis le premier traité de médecine (3000 avant J.C.), est nommée ictère depuis Hippocrate (460-370 environ avant J.C.). Elle est utilisée comme outil primaire de diagnostic pour de nombreuses pathologies, notamment liées aux dysfonctions hépatiques ou aux dérégulations des voies hémolytiques (20).

Les travaux d'identification de la bilirubine et de son métabolisme ont été réalisés au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle, lorsque les physiologistes de l'époque étudiaient les pigments présents dans les fluides biologiques et notamment la bile (34).

Si la mesure de la bilirubine est un outil utilisé de façon routinière par les praticiens, ce sont les travaux précurseurs menés par le docteur Stocker dans les années 1980 qui ont permis de mettre en évidence un rôle physiologique de cette molécule, notamment son potentiel antioxydant (35) la bilirubine étant jusqu'alors considérée strictement comme un « déchet métabolique » (20).

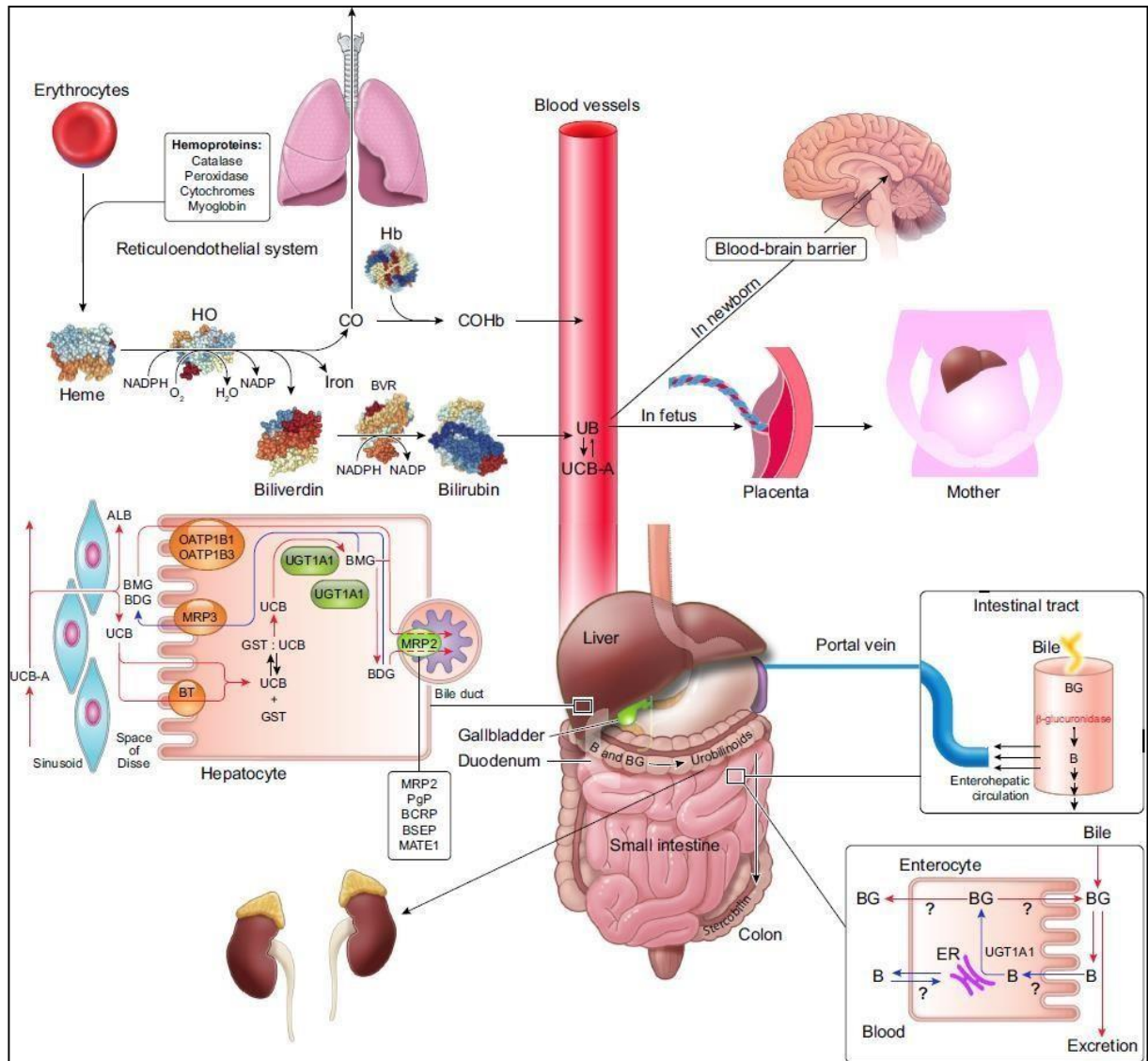
### 4. Métabolisme de la bilirubine :

La bilirubine provient de molécules contenant de l'hème. Quatre-vingt pour cent de l'hème provient de l'hémoglobine libérée par les globules rouges sénescents et d'une érythropoïèse inefficace (Figure 4). Les 20 % restants proviennent de sources enzymatiques non érythroïdes : cytochromes, catalases, peroxydase et tryptophane pyrrolase (38).

Normalement, les taux de bilirubine sont étroitement régulés chez les adultes en bonne santé, avec des concentrations allant de 5 à 15  $\mu\text{M}$  dans le sérum. Les altérations pathologiques des taux de bilirubine sérique au cours des états pathologiques peuvent être classées comme pré-hépatiques (hémolyse), hépatiques (insuffisance hépatique) ou post-hépatiques (obstruction biliaire). Avant la reconnaissance des incompatibilités Rh, l'hyperbilirubinémie néonatale, ou ictère, était une affection courante résultant d'une

## CHAPITRE 1 : LA BILIRUBINE

hémolyse massive. Aujourd'hui encore, un enfant sur dix est atteint d'ictère néonatal avec des concentrations sériques de bilirubine supérieures à 290  $\mu\text{M}$  (39).



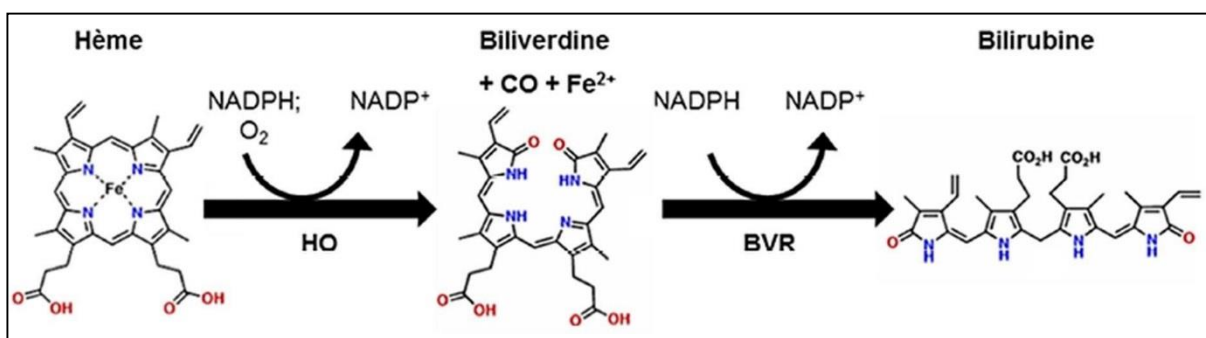
**Figure 4.** Métabolisme de la bilirubine dans le corps (11).

ALB, albumin; B, bilirubin; BCRP, breast cancer resistance protein [also referred to as ATP-binding cassette superfamily G member 2 (ABCG2)]; BDG, bilirubin diglucuronide; BG, bilirubin glucuronides; BMG, bilirubin monoglucuronide; BSEP, bile salt export pump [also referred to as ATP-binding cassette, subfamily B member 11 (ABCB11) or sister of P-glycoprotein (sp-gp)]; BT, proposed bilirubin transporter; BVR, biliverdin reductase; COHb, carboxyhemoglobin; ER, endoplasmic reticulum; GST, glutathione-S-transferase; Hb, hemoglobin; HO, heme oxygenase; NADP, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; MATE1, multidrug and toxin extrusion 1; MRP2 and 3, multidrug resistance-associated proteins 2 and 3 [also referred to as ATP binding cassette subfamily C members 2 and 3 (ABCC2, ABCC3)]; OATP1B1/B3, organic-anion-transporting proteins 1B1 and 1B3; O<sub>2</sub>, oxygen; UB, unbound bilirubin; UCB, unconjugated bilirubin; UCB-A, albumin-bound bilirubin; UGT1A1, bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase.

## 4.1. L'hème :

Toute la bilirubine est dérivée du catabolisme de l'hème, principalement l'hème de l'hémoglobine. Sa formation implique une ouverture du cycle oxydatif enzymatique de l'hème par l'hème oxygénase pour donner, après plusieurs étapes supplémentaires, la biliverdine, qui est réduite en bilirubine par la biliverdine réductase. La réductase cytosolique peut former un complexe avec l'hème oxygénase liée à la membrane, facilitant la réduction rapide de la biliverdine naissante en bilirubine. Toute biliverdine qui pourrait échapper à la réduction immédiate serait réduite rapidement par la biliverdine réductase cytosolique. Par conséquent, la biliverdine n'est qu'un intermédiaire transitoire *in vivo* (15).

La voie enzymatique permettant la dégradation de l'hème en bilirubine a été identifiée à la fin des années 1960, notamment grâce aux travaux des professeurs Tenhunen, Marver et Schmid (19). Ce mécanisme implique l'action successive des enzymes hèmeoxygénases (HO ; EC : 1.14.99.3) et la biliverdine réductase (BVR ; EC 1.3.1.24) (Figure 5).



**Figure 5.** Action successive des enzymes HO et BVR (20).

## 4.2. Captation par le foie :

La bilirubine ainsi formée est transportée dans le sang en partie liée à l'albumine. Le pigment est ensuite capté par l'hépatocyte après dissociation avec l'albumine. Cette captation de la bilirubine se fait par diffusion facilitée par l'intermédiaire d'un transporteur, le polypeptide de transport d'anions organiques (OATP2) (21).

Dans les hépatocytes, la bilirubine est liée à des protéines cytosoliques, principalement la ligandine appartenant à la famille des glutathion-transférases. Cette liaison rend compte du stockage d'une certaine quantité de bilirubine dans l'hépatocyte. La bilirubine conjuguée est également liée à ces protéines, et dans une certaine proportion, stockée dans l'hépatocyte (22).

## 4.3. Conjugaison hépatocytaire :

La bilirubine non conjuguée est très peu hydrosoluble. La conjugaison est donc une étape obligatoire pour que la bilirubine puisse être excrétée dans la bile. La conjugaison se fait principalement avec l'acide glucuronique grâce à une enzyme : La bilirubine- glucuronosyl transférase (23).

## 4.4. Étape post-hépatique :

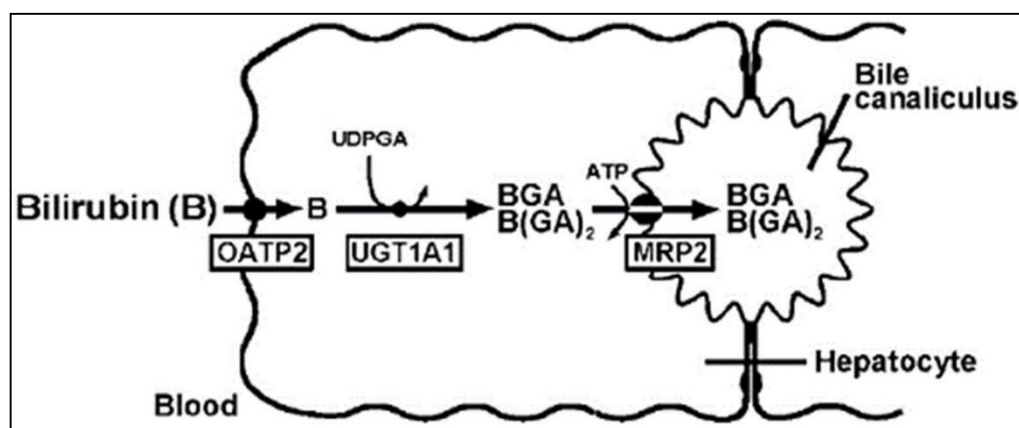
### 4.4.1. Excrétion dans la bile :

La plus grande partie de la bilirubine est excrétée dans la bile sous forme conjuguée. Le transport de la bilirubine de l'hépatocyte vers la bile à travers la membrane canaliculaire se fait grâce à un transporteur : Le transporteur de drogues multiples (MRP2) (25).

### 4.4.2. Cycle entéro-hépatique :

La bilirubine introduite dans le tractus intestinal est réduite par les bactéries en urobilinogène incolore, puis oxydée en urobiline colorée. La plus grande partie de l'urobilinogène est excrétée dans les selles. La partie restante est absorbée puis retourne au foie par la circulation portale sous forme de composés liés à l'albumine, puis à nouveau excrétée dans la bile. La bilirubine participe ainsi à un « cycle entéro-hépatique ».

La figure ci-dessous représente la captation de bilirubine non conjuguée par l'hépatocyte et l'excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile (23).



**Figure 6.** Captation de la bilirubine non conjuguée par l'hépatocyte et l'excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile (24).

La bilirubine non conjuguée (B) est captée au niveau de la membrane basale de l'hépatocyte par l'OATP2, puis conjuguée avec l'acide glucuronique (GA) grâce à

l'UGT1A1 pour former la bilirubine monoglucuronide (BGA) et diglucuronide B(GA) 2. Chez les patients présentant une maladie de Gilbert, cette conjugaison est incomplète vu le déficit partiel en UGT1A1, entraînant l'augmentation du taux de Bilirubine non conjuguée, une fois conjuguée, l'excrétion de la BGA ou de la B(GA) 2 dans la bile est réalisée par un transporteur ATP-dépendant la MRP2 (24).

### **4.5. Localisation tissulaire de la production de la bilirubine :**

Virtuellement tous les tissus peuvent produire de la bilirubine. En effet, HO-1 est inductible dans tous les tissus (avec un haut niveau d'expression dans la rate, le foie et la moelle osseuse), et HO-2 est constitutivement exprimée dans de nombreux tissus (entre autres dans le cerveau) (25).

De la même façon BVR est retrouvée dans la majorité des tissus (26). Ainsi toutes les cellules peuvent synthétiser la bilirubine qui peut alors sortir de ces dernières via une simple diffusion au travers des membranes (27). La bilirubine étant insoluble dans le sang, elle va être transportée en une écrasante proportion hors des tissus via la liaison à l'albumine (28).

Dans les faits, on estime que 80% de la production de bilirubine est issu de la dégradation de l'hémoglobine lors de la sénescence des érythrocytes (36). Les cellules du système endothélial réticulaire peuvent être considérées comme la principale source de bilirubine dans le corps. La bilirubine est une molécule insoluble qui est potentiellement toxique lorsqu'elle est trop accumulée, de sorte que le corps dispose d'un système pour l'éliminer (20).

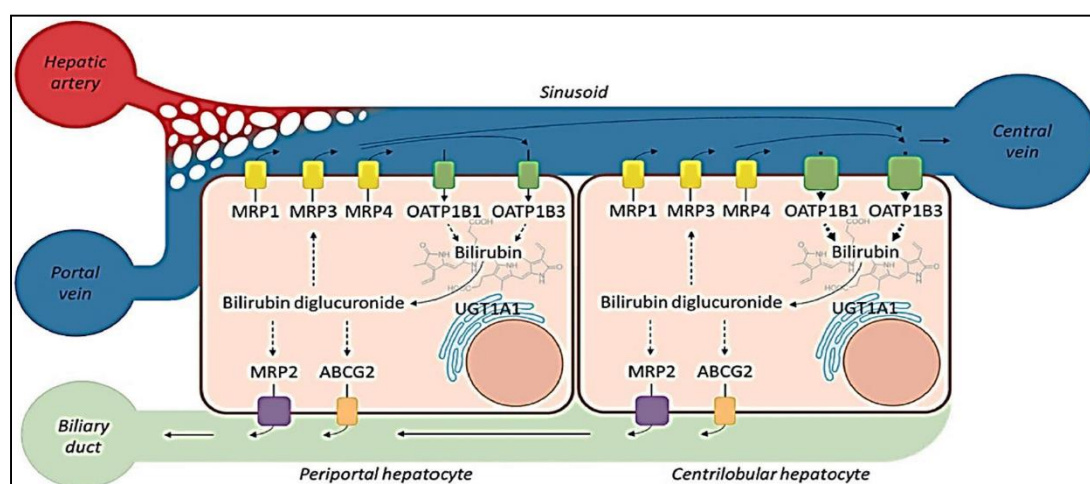
### **5.Élimination de la bilirubine :**

La principale voie d'élimination de la bilirubine est localisée dans le foie, les atteintes hépatiques étant souvent caractérisées par une augmentation de la bilirubine. Toutefois, les reins forment une voie alternative pour l'élimination de la bilirubine, potentiellement pour pallier à un état d'insuffisance hépatique (29).

Dans le plasma, la bilirubine non conjuguée (UCB) se lie à l'albumine et est transportée vers le foie, absorbée par diffusion transmembranaire passive combinée à un transport actif médié par plusieurs transporteurs sinusoïdaux (c'est-à-dire des polypeptides de transport d'anions organiques liés à la membrane sinusoïdale OATP1B1 et OATP1B3)1,5. Dans les hépatocytes, la BR se lie à la ligandine et est transportée vers le réticulum endoplasmique

où l'enzyme uridine diphosphate glycosyltransférase1A1 (UGT1A1) catalyse sa conjugaison avec l'acide glucuronique<sup>1,6</sup>.

Par conséquent, l'excrétion de la bilirubine conjuguée dans la bile (canal biliaire) est médiée par le transporteur dépendant de l'ATP MRP2 (identifié comme une protéine associée à la résistance multidrogue ou multidrugresistance-associatedprotein) et en partie par le transporteur d'efflux ABCG2 (ATP-binding cassette efflux transporter ABCG2). Une fraction substantielle des dérivés conjugués de bilirubine est principalement sécrétée par le transporteur dépendant de l'ATP MRP3 au niveau de la membrane sinusoidale dans le sang et est ensuite recaptée par OATP1B1 et OATP1B3, dont l'expression est plus élevée dans les hépatocytes centro-lobulaires (Figure 7). On pense que ce processus de transfert (sautes) de bilirubine conjuguée et d'autres substrats de la zone péri portale à la zone centro-lobulaire du lobule hépatique protège les hépatocytes péri portaux contre des concentrations élevées de divers xénobiotiques (40).



**Figure 7.** Voie d'excrétion de la bilirubine (36).

MRP1, MRP3, MRP4, OATP1B1 et OATP1B3 sont des transporteurs sinusoidaux non conjugués et conjugués de la bilirubine, tandis que MRP2 et ABCG2 sont impliqués dans son élimination dans les voies biliaires.

## 6. Fonctions métaboliques de la bilirubine :

Récemment, l'implication de la bilirubine dans plusieurs voies métaboliques, y compris le métabolisme du cholestérol, l'inflammation, l'oxydation des graisses ainsi que l'homéostasie du glucose et de l'insuline, a été rapportée (39,41). Conjuguée à la découverte que l'hyperbilirubinémie non conjuguée légère, telle qu'observée chez les personnes atteintes de Syndrome de Gilbert, diminue le risque de maladie cardiovasculaire, cela a conduit à l'hypothèse que l'administration de bilirubine (non conjuguée) peut être

utilisée comme nouvelle stratégie thérapeutique pour les troubles métaboliques. Cet effet a été attribué à une fonction nouvellement révélée qu'il s'agit d'une hormone, qui se lie directement au facteur de transcription du récepteur nucléaire PPAR $\alpha$ . PPAR $\alpha$  régule l'oxydation des acides gras (FAO) et la fonction peroxysomale pour maintenir l'homéostasie cellulaire et le catabolisme des acides gras (42). Ceci est attribué à la structure de la bilirubine, contenant une structure semblable à un cycle pyrrole, ressemblant à d'autres ligands pour PPAR $\alpha$  tels que WY-14643 et le fénofibrate.

À des concentrations sériques normales, la bilirubine non conjuguée sert de piègeur efficace des molécules d'oxygène singulet, brisant les réactions en chaîne des radicaux libres et agissant comme un antioxydant efficace. Notamment, cette activité augmente lorsque les conditions expérimentales passent des concentrations d'oxygène atmosphérique (20 %) à des concentrations retrouvées dans les tissus (2 %) (43).

Dans le tissu cardiaque, la bilirubine augmente la biodisponibilité de l'oxyde nitrique et diminue la production d'oxygène réactif (44). Dans le tissu hépatique, l'enzyme biliverdine réductase A (BVRA) et son produit, la bilirubine, agissent ensemble pour réduire l'astéatose hépatique (45,46). Dans le tissu adipeux, les concentrations sériques de bilirubine sont négativement associées à l'obésité abdominale et à l'hypertriglycémie (45).

Les effets cytoprotecteurs de la bilirubine sont activés de plusieurs façons au-delà de son activité antioxydante directe, y compris l'inhibition des gènes pro-apoptotiques (TNF- $\alpha$ , Fas, iNOS, Caspase-3,-8,-9 et p38MAPK) et la régulation à la hausse des gènes anti-apoptotiques (HO-1 et bcl-2). Il a également été démontré que la supplémentation en bilirubine et en biliverdine prévient la signalisation pro-inflammatoire par l'inhibition des voies régulées par NF- $\kappa$ B dans des modèles de lésions pancréatiques, intestinales et cardiaques (39).

La mesure dans laquelle de nombreuses associations cliniques positives et négatives dépendent de la bilirubine en tant qu'hormone ou de la bilirubine en tant qu'antioxydant reste non résolue et représente des domaines actifs de la recherche médicale (47).

### **7. Facteurs affectant le métabolisme de la bilirubine :**

Du point de vue métabolique, il existe plusieurs étapes enzymatiques cruciales qui jouent un rôle important dans l'homéostasie de la bilirubine avec des impacts ultérieurs sur

le risque de maladies métaboliques, y compris les maladies cardiovasculaires (CVD), le diabète, et le syndrome métabolique (30).

Les concentrations sériques de bilirubine sont affectées par de nombreux facteurs, notamment :

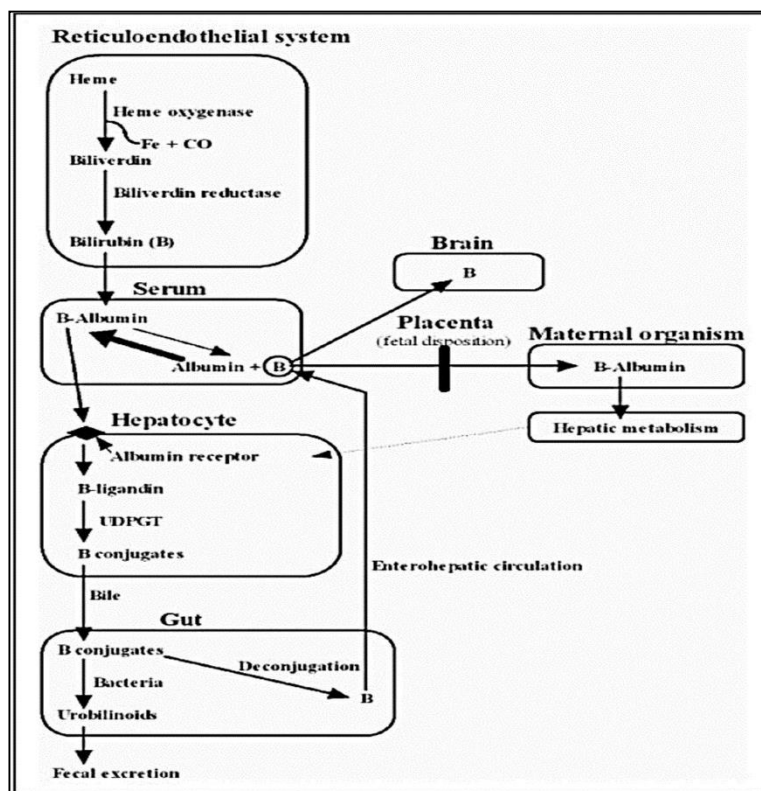
- Le tabagisme,
- Le sexe,
- Le jeûne,
- La consommation de nombreux médicaments et/ou produits végétaux,
- L'altitude,
- La race,
- Et l'âge.

Tous ces facteurs sont susceptibles d'influencer l'impact biologique de la bilirubine sur le corps humain (30).

### **8. Métabolisme de bilirubine en période néonatale :**

La bilirubine est formée dans le système réticulo-endothélial à partir de l'hème par des réactions catabolisées par l'hème oxygénase et la biliverdine réductase. La bilirubine est transportée dans le sérum liée à l'albumine, mais une fraction mineure est non liée (« libre ») et peut traverser la barrière hémato-encéphalique ou (chez le fœtus) la barrière placentaire.

La bilirubine est transportée dans la cellule et liée à la ligandine. L'UDPGT catabolise la conversion de la bilirubine en une forme soluble dans l'eau en se liant à une ou deux molécules d'acide glucuronique, formant des conjugués de bilirubine (31). Excrétés dans la bile, ces conjugués sont ensuite transformés en urobilinuries par action bactérienne. La bilirubine conjuguée peut également subir une déconjugaison et la bilirubine non conjuguée peut être réabsorbée dans la circulation (circulation entérohépatique) (31).



**Figure 8.** Illustration schématique du métabolisme de la bilirubine dans la vie fœtale et néonatale (31).

## 9. Hyperbilirubinémie néonatale :

La soi-disant « jaunisse physiologique du nouveau-né » est un phénomène complexe et résulte d'une combinaison du suivant :

- La plus grande masse d'hémoglobine du nouveau-né par rapport à l'adulte, entraînant une augmentation de la production de bilirubine ;
- Un taux d'albumine plasmatique inférieur, ce qui peut diminuer le transport vers le foie ;
- Un taux de conjugaison plus faible en raison d'une faible teneur en UDP glucuronide et de l'immaturité de l'enzyme de conjugaison UDP-GT ;
- Un appareil sécrétoire biliaire immature ;
- L'absence de flore bactérienne entraînant une diminution de la dégradation réductrice de la bilirubine et une meilleure déconjugaison du di- ou mono- glucuronide de bilirubine en UCB avec une circulation entérohépatique améliorée (13).

L'hyperbilirubinémie néonatale peut être une affection très grave, car l'UCB peut devenir potentiellement toxique. En particulier chez les nouveau-nés, lorsque l'UCB libre

ou non lié est augmenté. Spécialement, le tissu cérébral est sensible aux effets toxiques de l'UCB, ce qui peut entraîner un Ker ictère avec altération du fonctionnement auditif, moteur ou mental (13).

Une neurotoxicité induite par la bilirubine a été observée lorsque les taux sériques d'UCB sont supérieurs à 20 mg/dl (340 μM), mais elle peut survenir à des taux inférieurs. L'UCB est fortement lié à l'albumine et cette liaison maintient l'UCB dans le plasma. Cependant, lorsque les rapports molaires de l'UCB à l'albumine augmentent, l'UCB non lié à l'albumine ou libre augmente et ce composé pénètre dans les cellules et exerce une toxicité. Sa concentration peut augmenter avec des taux sériques élevés d'UCB, mais aussi lorsque la concentration d'albumine est faible ou lorsque d'autres composés déplacent l'UCB de sa liaison à l'albumine. Un tel déplacement a été rapporté par les sulfamides, les produits de contraste, les anti-inflammatoires, etc (13). La concentration d'UCB libre est très difficile à mesurer avec précision, mais la méthode à la peroxydase modifiée semble être une méthode cliniquement fiable (32).

La neurotoxicité peut également se produire lorsque l'UCB n'est pas efficacement éliminée par le tissu cérébral lui-même en raison de la faible expression ou activité des protéines porteuses d'exportation, telles que MRP1 et éventuellement la protéine 1 de résistance multidrogue ou les OATP (33).

# **CHAPITRE 2**

## **L'ICTERE NEONATALE**

### 1. L'ictère néonatal :

La jaunisse est une décoloration jaune de la peau et du revêtement cutané due à l'accumulation de taux de bilirubine dans le sang, qui se produit lorsque les taux de bilirubine dépassent 50 mg/l (48). On distingue ainsi deux types essentiels d'ictère :

- ❖ L'ictère à bilirubine conjuguée (bilirubine directe) qui est hydrosoluble et non liposoluble(48).
- ❖ L'ictère à bilirubine non conjuguée (bilirubine libre) qui est liposoluble et non hydrosoluble(48).

### 2. Epidémiologie :

#### 2.1. Fréquence :

L'ictère néonatal est un symptôme très fréquent puisque la littérature médicale le rapporte chez environ deux tiers des nouveau-nés et l'étude du CHU-Rabat (Centre hospitalier universitaire) le retrouve chez plus d'un quart des patients hospitalisés (49). On estime que 60 % des nourrissons nés à terme développent un ictère et 2 % atteignent des concentrations de BST (bilirubine sérique totale) supérieures à 340  $\mu\text{mol/l}$ (3). Contrairement à la cholestase néonatale plus fréquente, il s'agit d'un ictère à bilirubine libre (49).

Son incidence est mal comprise en raison des variations géographiques difficiles à définir, des taux d'allaitement, des groupes sanguins et de la sortie prématurée de l'accouchement. L'incidence est élevée chez les Asiatiques de l'Est, les Américains et les Indiens, et faible chez les Afro-Américains. Elle est estimée à 8,8 % des deux années d'hospitalisation au CHUHASSAN II de Fès de 2002 à 2003(51).

L'ictère a été retrouvé en 1439 dans une étude de 363 cas menée entre 2005 et 2006 dans le service de néonatalogie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cela équivaut à 25,2 % des cas hospitalisés. Ils ont été hospitalisés pour un ictère des muqueuses cutanées ou un autre problème de santé et ont présenté un ictère pendant leur hospitalisation. Une étude de 551 nouveau-nés de 1994 à 1995 a trouvé 6,5 % dans le service pédiatrique de l'hôpital Nehru (52).

Les Grecs vivant en Grèce ont une incidence plus élevée que les Grecs d'origine grecque hors de Grèce. L'incidence est plus élevée pour la population vivant dans les

hautes terres. L'incidence au Royaume-Uni en 2001 était de 5,5 ictères pour 1000 naissances (BR>350 $\mu$ mol/l) (53).

Au Danemark de 2000 à 2001, il y a eu une incidence de 25 pour 100 000 naissances vivantes d'ictère sévère supérieur à 385  $\mu$ mol/l (54).

Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des B> 350  $\mu$ mol/l, de 1,5 pour 1000 naissances des B> 430  $\mu$ mol/l et de 10 pour 100 000 naissances pour des B > 500  $\mu$ mol/l(49).

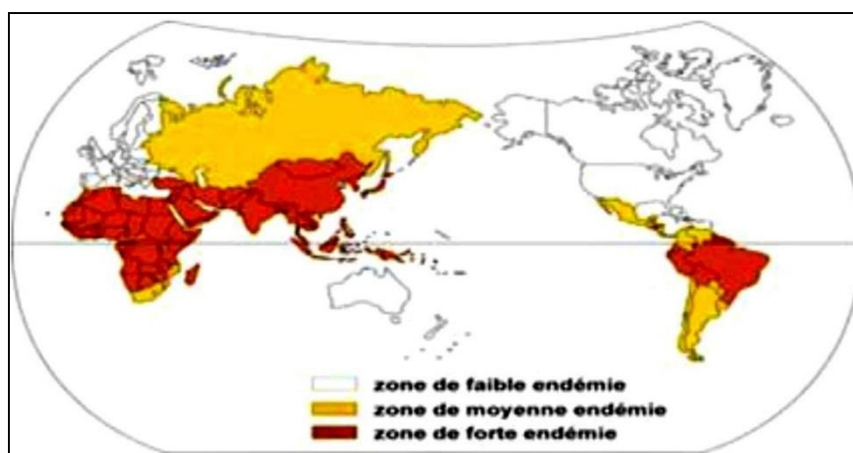


Figure 9. Epidémiologie d'ictère néonatale au monde (55).

### 2.2. Sexe :

La relation entre le sexe et l'hyperbilirubinémie néonatale a été soulignée par Shailin et Coll. Ils ont noté l'importance du sexe masculin chez les nouveau-nés ictériques cependant aucune explication n'a été avancée. Le sexe masculin est même considéré comme un facteur de risque d'ictère grave (56).

### 3. Différents types d'ictère :

Suivant la physiopathologie de l'ictère, on distingue différents types d'ictère :

- **Ictère tardif** : qui apparaît chez un nouveau-né âgé de 7 jours de vie et plus.
- **Ictère persistant** : qui reste présent cliniquement chez un nouveau-né âgé de 14 jours de vie et plus.
- **Ictère grave** : lorsque le taux de bilirubine indirecte est > 200 mg/l chez un nouveau-né à terme.

- **Ictère physiologique** : Si le taux de bilirubine total ne dépasse pas 150 mg/l. Tout ictère précoce, tardif dont le taux de bilirubine totale dépasse 150 mg/l ou avec une composante de directe >20 mg/l, n'est pas un ictère physiologique.
- **Ictère pathologique**: La présence de l'un des signes suivants dénote que l'ictère est pathologique et que l'on doit l'investiguer.
  - ❖ Ictère précoce apparu avant les 24 heures de vie ;
  - ❖ Une vitesse d'augmentation du taux de bilirubine > 50 mg/jour ;
  - ❖ Une bilirubinémie indirecte > 150 mg/l chez un nouveau-né à terme ;
  - ❖ supérieur à 10 % du poids du corps pour un enfant de poids de naissance < 2 kg 500 (exemple : 150 mmol/l pour un enfant de 1500 gr).
  - ❖ Ictère persistant après le 14<sup>ème</sup> jour de vie.

Toutefois, l'ictère est une pathologie évolutive et doit donc être dépisté précocement dans un objectif de prise en charge optimale. Les recommandations s'appliquent essentiellement pour les ictères à bilirubine libre qui sont les plus fréquents (57).

### 4. Etiologie :

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

#### 4.1. Ictère précoce :

##### 4.1.1. Infection néonatale :

La contagion néonatale - infection virale, bactérienne et fongique – continuent d'être la principale cause de la morbidité et de mortalité en période néonatale. Certains définissent infection précoce comme infection qui commence dans les 72 heures suivant la vie. Certaines pensent qu'elle inclut la maladie (67). L'incidence des infections bactériennes néonatales précoces (INBP) a considérablement diminué grâce aux stratégies de dépistage et de prévention intrapartum (68). Une revue Cochrane de 2013 a révélé une réduction de l'incidence de INBP à streptococcus agalactiae ou au streptocoque de groupe B (GBS) chez les nouveaux nés dont les mères ont reçu une prophylaxie antibiotique, mais la mortalité n'a pas réduit l'incidence de l'infection (69). L'un des défis de INBP est de traiter précocement les nouveaux nés réellement infectés et de maintenir le nombre des nouveaux nés non infectés le plus bas possible. En effet, si la mise en place rapide d'une antibiothérapie adaptée peut réduire la mortalité et le devenir des nouveaux nés, la

thérapie stochastique nuit à nouveau née à ce stade critique de la mise en place de système immunitaire et augmenter l'immunité flore digestive (78)

### 4.1.2. La prématurité :

La prématurité se définit comme une naissance survenant avant la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA), calculée à partir du 1er jour des dernières règles. La prématurité demeure de nos jours la préoccupation majeure des équipes obstétricales et néonatalogiques. L'accouchement prématuré fait courir un risque au nouveau-né du fait des complications inhérentes à cette condition, et l'on sait que la prématurité est en majorité responsable de la mortalité néonatale précoce, mais aussi de la morbidité lointaine (79).

### 4.1.3. Les incompatibilités fœto-maternelles :

L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle (IFM) constitue l'une des causes majeures d'ictère néonatal dont la principale caractéristique est d'être un ictère à bilirubine indirecte pouvant évoluer vers l'ictère nucléaire. Les ictères hémolytiques par IFM connaissent deux étiologies dominantes :

- Les grossesses incompatibles dans le système ABO (cas d'une mère O portant un fœtus de groupe A ou B).
- L'immunisation de la mère Rh négatif contre l'antigène D ;

L'immunisation contre les autres antigènes du système Rhésus ou les antigènes Kell, Duffy, Kidd, etc... est plus rarement en cause (80).

#### ❖ L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO

L'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires (81), la maladie hémolytique secondaire est souvent bénigne et n'intéresse que 10 % à 20 % des nouveau-nés ABO incompatibles avec leurs mamans. Elle résulte d'un conflit immunologique entre un antigène érythrocytaire d'un nouveau-né et le système immunitaire de la mère dû à la présence d'allo-anticorps de type IgG anti-A et anti-B d'origine maternelle en réaction avec des globules rouges fœtaux responsables de l'hémolyse fœtale et néonatale (82).

La manifestation clinique en période néonatale est dominée par un ictère souvent modéré, mais parfois sévère pouvant exposer au risque d'encéphalopathie

## CHAPITRE 2 : L'ICTERE NEONATALE

hyperbilirubinémique et de séquelles neurologiques. Plusieurs facteurs raciaux et génétiques influencent la susceptibilité de développer des formes sévères (81).

### ❖ Incompatibilité foeto-maternelle dans le système Rhésus :

L'incompatibilité Rh survient lorsqu'une mère Rh négatif devient enceinte d'un fœtus Rh positif. Les allo anticorps maternels en réponse à l'antigène Rh D traversent le placenta, provoquant une maladie hémolytique, entraînant une hyperbilirubinémie chez le fœtus et le nouveau-né et des lésions cérébrales ultérieures (83).

À l'extrême, il en résulte un ictère. Les nourrissons qui survivent à l'ictère manifestent généralement des signes de dysfonctionnement cérébral manifeste, notamment un retard mental ou d'autres troubles cognitifs, un dysfonctionnement moteur et des déficits auditifs (83).

La maladie hémolytique Rhésus du nouveau-né résulte de l'alloimmunisation des globules rouges maternels contre les antigènes des globules rouges pour lesquels la mère et le fœtus sont incompatibles. L'IFM Rhésus peut conduire à la mort périnatale si l'anémie fœtale est non traitée et peut causer une hyperbilirubinémie grave chez les nouveau-nés survivants (84).

**Tableau 1.** Allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né (86).

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 <sup>e</sup> trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

### 4.1.4. Ictère simple (physiologique) :

L'ictère simple est le plus fréquent des ictères précoces. Il s'observe chez 30 à 50 % des enfants normaux. D'intensité modérée, il apparaît au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> jour de vie et reste parfaitement isolé. Il disparaît vers le 5 ou 6<sup>ème</sup> jour de vie après que les urines ont retrouvé une coloration normale. Cet ictère était antérieurement appelé à tort ictère physiologique chez le nouveau-né prématuré (48).

### 4.1.5. Ictère au jeun :

Une association entre un ictère précoce et un allaitement au sein mal conduit entraînant rapidement une perte de poids de 8 à 12% à la première semaine (49). Il s'agit d'une exacerbation de l'ictère physiologique favorisée par le retard de la mise au sein avec des tétées trop espacées les trois premiers jours de la vie. Le mécanisme est le jeun accentué par l'augmentation de la réabsorption intestinale de la bilirubine sous l'effet mécanique du ralentissement du transit intestinal et de l'évacuation du méconium riche en bilirubine (49).

L'analyse des cas de l'ictère nucléaire suggère dans un grand nombre d'observations le rôle de ce trouble fonctionnel transitoire dans la genèse de l'hyperbilirubinémie néonatale sévère. La régression de l'ictère est franche en un ou deux jours sous l'effet de l'augmentation de la fréquence et du volume des tétées ou d'une supplémentation lactée transitoire (49).

## 4.2. Ictère prolongé :

L'ictère néonatal prolongé est défini comme un ictère qui dure plus de 14 jours de vie chez les nourrissons nés à terme. Sur le plan étiologique, il est utile de distinguer l'ictère lié à l'hyperbilirubinémie non conjuguée (indirecte) ou celle conjuguée (directe) (85).

### 4.2.1. Les ictères liés à une hyperproduction de bilirubine :

Les troubles associés à la surproduction de bilirubine provoquent une hémolyse. Une élévation transitoire de la forme non conjuguée de la bilirubine peut également se produire lors de l'absorption d'hématomes volumineux. La dégradation de l'hémoglobine entraîne la production de bilirubine. Pour être excrétée dans la bile, la bilirubine doit être rendue soluble dans l'eau, ce qui est obtenu en la conjuguant à l'acide glucuronique. Dans le cadre d'une surproduction de bilirubine, la capacité du foie à conjuguer la bilirubine est dépassée, entraînant une hyperbilirubinémie non conjuguée (88).

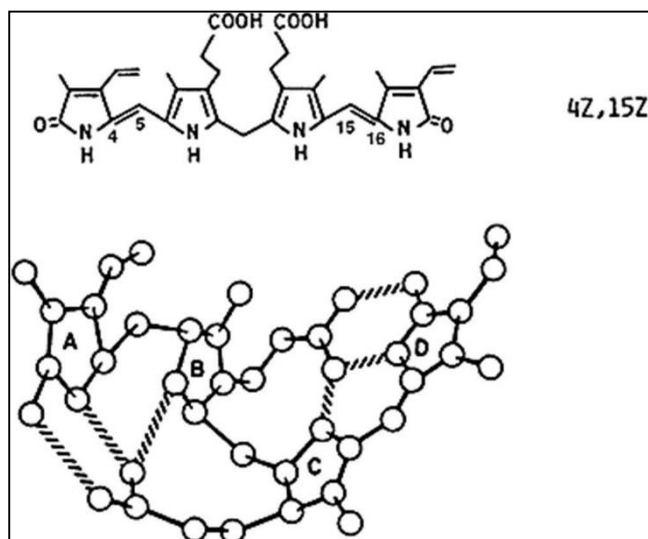


Figure 10. Structure chimique de la bilirubine naturelle non conjuguée (89).

#### 4.2.2. Ictères liés à un déficit transitoire de la captation, du transport ou de la conjugaison de la bilirubine :

On note dans cette catégorie l'ictère au lait maternel et à l'hypothyroïdie congénitale (90).

##### ➤ L'ictère au lait maternel

Ictère tardif du lait maternel (BMJ : Breast Milk Jaundice), également appelé syndrome BMJ. Après le cinquième jour, la majorité des nourrissons allaités maintiennent un taux de bilirubine sérique stable mais élevé, ou ont une deuxième augmentation de la bilirubine, qui culmine généralement environ du 10 au 15<sup>ème</sup> jours de vie (91).

Chez certains nourrissons, ces niveaux élevés peuvent se poursuivre pendant plusieurs semaines, tandis que chez d'autres, les niveaux diminuent au cours des troisième et quatrième semaine. Au cours de la troisième semaine de vie, parmi les deux tiers ou plus ayant des taux élevés, 2 à 4 % des nourrissons ont un taux de bilirubine > 10 mg/dl (170 mM). Les taux chez les nourrissons nés à terme en bonne santé dépassent rarement 25 mg/dl (425 mM). En fin de compte, les taux de bilirubine sérique reviennent à la normale chez tous les nourrissons atteints de BMJ (91).

##### ➤ L'hypothyroïdie congénitale

L'hypothyroïdie congénitale (HC) est la maladie endocrinienne néonatale la plus fréquente. Elle peut être due à des défauts de développement ou de la fonction de la thyroïde (HC primaire ou périphérique) ou d'origine hypothalamo-hypophysaire (HC centrale) (92).

Le dépistage néonatal de la thyroïde a été très efficace pour le diagnostic précoce et l'amélioration du pronostic mental chez le nouveau-né hypothyroïdien. Cependant, certains nourrissons atteints d'HC ont échappé à la détection du système de dépistage néonatal. Cela peut être lié à une erreur du système de dépistage ou à des variantes biologiques (86).

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

#### ➤ **Maladie de Gilbert et maladie de Crigler-Najjar :**

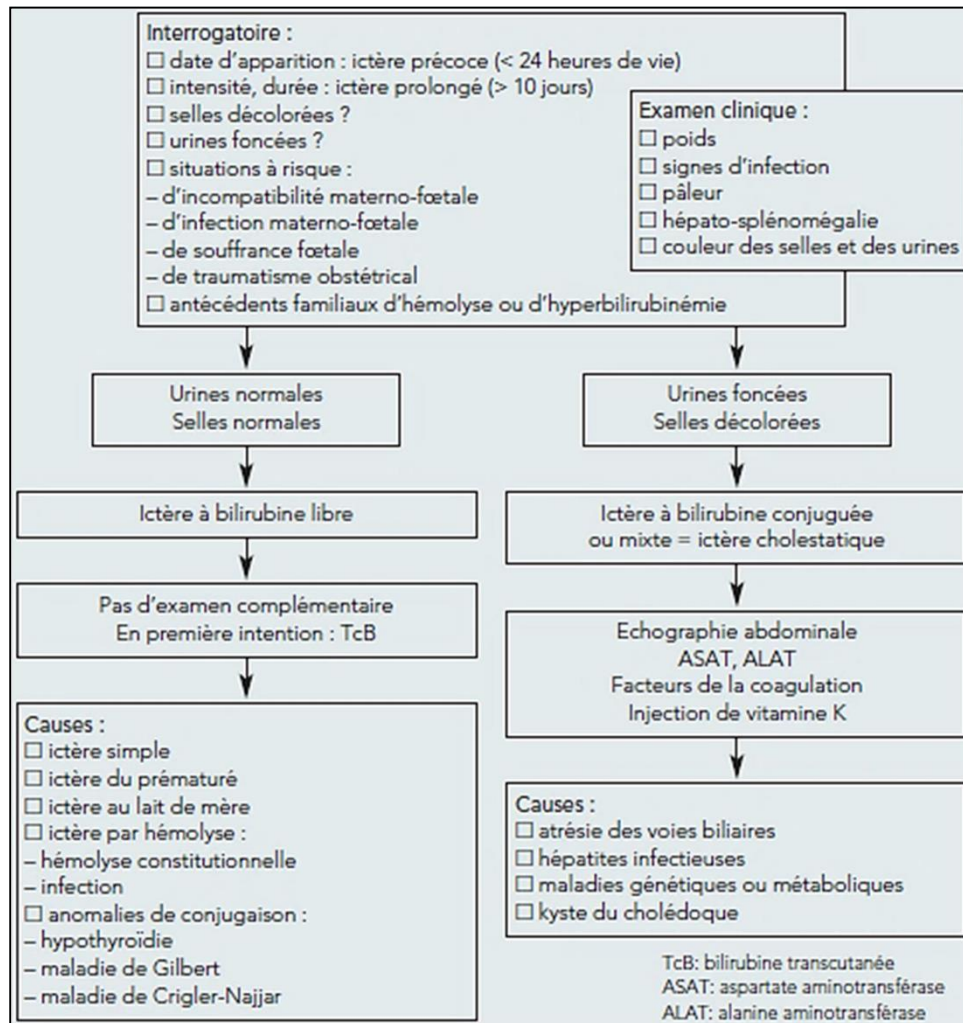
La maladie de Gilbert est une affection fréquente dont l'incidence est voisine de 3 % à 8 % dans la population générale. Il s'agit plus d'un trait que d'une maladie car cette affection ne se traduit que par des poussées ictériques survenant surtout lors d'épisodes infectieux et/ou de périodes de jeûne. La maladie de Gilbert se transmet classiquement sur le mode autosomique dominant, bien que des travaux très récents suggèrent plutôt un mode autosomique récessif (87).

A l'opposé, la maladie de Crigler-Najjar se manifeste dès les premières heures de vie par un ictère intense à bilirubine non conjuguée qui place d'emblée le nouveau-né atteint sous le risque de développer une encéphalopathie bilirubinique gravissime (87).

On distingue deux types de maladie de Crigler-Najjar selon la réponse de l'hyperbilirubinémie non conjuguée au traitement inducteur par le phénobarbital :

- ❖ **Le type I** : ne répond pas au traitement et les enfants doivent rester sous photothérapie 10 à 12 heures par jour jusqu'à une éventuelle transplantation hépatique (seul traitement « curatif » actuel de la maladie) ;
- ❖ **Le type II** : le phénobarbital entraîne une diminution importante de l'hyperbilirubinémie mettant ainsi l'enfant à l'abri des complications neurologiques (à la condition de poursuivre ce traitement indéfiniment).

Bien que cliniquement très différentes, les maladies de Gilbert et de Crigler-Najjar partagent des bases biochimiques et moléculaires communes. Le déficit en bilirubine glucuronosyltransférase est partiel dans la maladie de Gilbert, total et non inductible dans la maladie de Crigler-Najjar de type I, incomplet et surtout inductible dans la maladie de Crigler-Najjar de type II. De même, le clonage du gène codant pour la bilirubine glucuronosyltransférase a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité génétique de la maladie de Crigler-Najjar, tant de type I que de type II ; à l'opposé, les données moléculaires concernant la maladie de Gilbert sont encore parcellaires et contradictoires (87).



**Figure11.** Démarche étiologique et causes à évoquer devant un ictère du nourrisson (87).

### 5. Diagnostic étiologique :

L'ictère néonatal est une cause évitable de morbidité et de mortalité néonatales (58) et l'un des signes cliniques les plus fréquents. L'ictère, qui se présente sous la forme d'une décoloration jaune de la peau et de la sclérotique chez les nourrissons, élève le taux de bilirubine sérique entraînant une accumulation de bilirubine dans les tissus, y compris la peau et les muqueuses (59).

L'identification des facteurs étiologiques est l'une des étapes les plus importantes pour la décision initiale sur la prise en charge de l'ictère, en particulier dans les conditions où ces facteurs peuvent différer d'un pays à l'autre (60).

#### 5.1. Apport de la clinique :

Kramer a été le premier à suggérer l'utilisation de la coloration cutanée pour guider cliniquement les médecins et les aider à déterminer la gravité de la jaunisse (61).

### 5.1.1. Évaluation clinique :

La coloration cutanée chez le nouveau-né progresse dans une direction céphalo-caudale. Le nouveau-né doit être examiné à la lumière du jour. La peau doit être blanchie avec une pression digitale et la couleur sous-jacente de la peau et du tissu sous-cutané doit être notée. Un guide approximatif pour le niveau de coloration cutanée avec le niveau de bilirubine est inclus dans le tableau ci-dessous (62).

**Tableau 2.** Guide de la coloration cutanée avec le niveau de bilirubine (62).

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

Les nouveau-nés détectés comme ayant une décoloration jaune de la peau au-delà des cuisses doivent avoir une confirmation urgente en laboratoire des niveaux de bilirubine. L'évaluation clinique n'est pas fiable si un nouveau-né a reçu une photothérapie et si le bébé a la peau foncée(62).

#### ➤ Évaluation de la bilirubine :

Le taux de bilirubine sérique est généralement vérifié à l'aide de méthodes biochimiques, d'un bilirubinomètre transcutané ou d'un bilimètre (63).

#### ➤ Biomécanique :

La meilleure méthode pour l'évaluation des niveaux de bilirubine est la mesure de la bilirubine conjuguée et totale en utilisant la réaction de van den Bergh (63).

#### ➤ Bilimètre :

Le bilimètre est utilisé pour mesurer les niveaux de bilirubine totale dans le sérum et est basé sur des techniques de spectrophotométrie. Il s'agit d'une méthode générale à utiliser chez les nouveau-nés en raison de la prédominance de la bilirubine non conjuguée (63).



**Figure 12.** Un bilimètre (107).

➤ **Bilirubinomètre transcutané :**

Il s'agit d'une méthode non invasive qui utilise la réflectance spectrale de plusieurs longueurs d'onde qui sont libérées de la bilirubine cutanée. La précision de cet instrument est généralement affectée par la pigmentation de la peau et son épaisseur (64).

### 5.1.2. Approche clinique :

➤ **Preuve d'hémolyse**

Lorsque le début commence au cours du premier jour de vie, cela pourrait immédiatement faire suspecter un ictère pathologique, très probablement hémolytique. D'autres présentations alarmantes incluent la pâleur, l'hydropsfetalis, l'hépatosplénomégalie, l'hémolyse apparaissant au frottis sanguin, la réticulocytose, l'élévation rapide des taux de bilirubine et les antécédents familiaux positifs d'ictère ou d'hémolyse (65).

➤ **Consignes et mesure de précaution pour les parents lors d'un ictère physiologique**

La jaunisse a généralement une évolution bénigne, qui doit être clairement expliquée aux parents. Il est essentiel d'encourager la mère à allaiter exclusivement son nouveau-né plus fréquemment et plus de huit fois par jour, sans autre tétée ni eau. Il est également important d'informer les parents qu'ils doivent continuer à surveiller leur enfant et appeler immédiatement le médecin si la jaunisse progresse dans les jambes. Enfin, tout nourrisson doit être réévalué à l'âge de quatre jours, pour s'assurer que l'allaitement est suffisant, et exclure la présence de pathologies (66).

### ➤ **Prise en charge de l'ictère pathologique :**

Il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire pour évaluer les taux de bilirubine dans le sérum de tout nourrisson atteint d'ictère. La prise en charge et le traitement doivent être débutés en cas d'ictère pathologique. Généralement, si l'ictère apparaît moins de 24 heures après la naissance, il est considéré comme pathologique et pris en charge comme un ictère hémolytique (66).

Toutes ces investigations doivent être acquises : groupe sanguin, type Rh (Rhésus), DCT (discretecosinetransform), hémocrite, frottis sanguin, morphologie des globules rouges, numération des réticulocytes, et G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) niveaux d'enzymes. Ces examens permettront de diagnostiquer la plupart des causes et des étiologies de l'ictère hémolytique (66).

La photothérapie doit être débutée dans ces cas et poursuivie jusqu'à ce que le taux de bilirubine diminue suffisamment. En cas de suspicion d'encéphalopathie et/ou d'ictère nucléaire, l'exsanguinotransfusion doit être immédiatement débutée quel que soit le taux de bilirubine dans le sérum (66).

### **6. Diagnostic biologique :**

Le diagnostic biologique de la jaunisse est essentiellement basé sur la dose de bilirubine dans le sérum du patient. La couleur jaunâtre survient chez les nouveau-nés avec une bilirubinémie d'environ 50 mg/l. Au contraire, chez l'adulte, une dose de 20 mg/l est suffisante pour détecter un ictère sur la peau. La jaunisse est dite "précoce" si elle survient 24 heures avant la naissance. Elle est souvent associée à une hémolyse. On dit qu'il est "prolongé" même après 10 ou 12 jours après la naissance d'un bébé né à terme (67).

#### **6.1. Bilirubine plasmatique :**

Le dosage de la bilirubine totale plasmatique pour tout enfant ictérique, au cours des premières 24 heures de vie. Il peut être réalisé sur un prélèvement veineux ou au talon, avec une petite quantité de sang. En sachant que s'il s'agit d'un geste simple, le prélèvement du talon est stressant et comporte des complications potentielles sérieuses (ostéomyélite) (68).

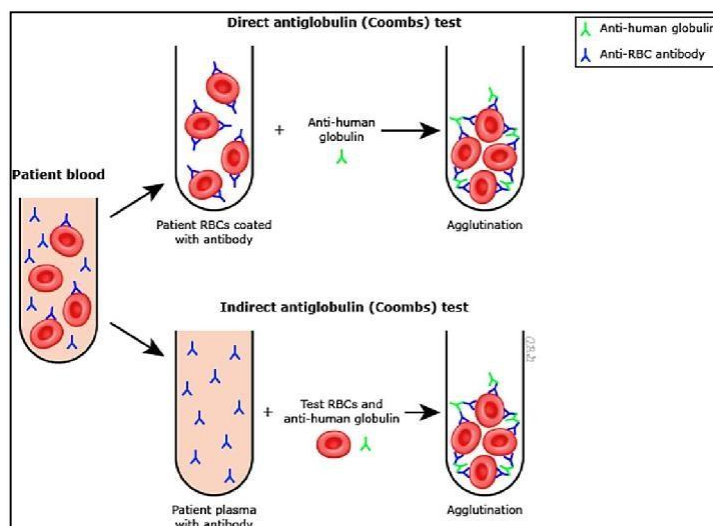
Le pourcentage de bilirubine directe (non conjuguée) est normalement inférieur à 10% de la bilirubine totale. La bilirubine directe est en très grande partie liée à l'albumine, ce qui empêche le passage de la barrière hémato-méningée. La bilirubine non liée à l'albumine

n'est normalement présente dans le sang qu'à des concentrations très faibles ; elle peut être mesurée par une technique à la peroxydase. La valeur au-delà de laquelle on considère que le risque neurologique devient important se situe, pour les nouveau-nés à terme, aux alentours de 1 µg/dl (68).

### 6.2. Test de Coombs :

#### ➤ Principe du test de COOMBS :

Certains anticorps anti-hématies sont non agglutinants dans les conditions habituelles des réactions d'agglutination. Ils peuvent être mis en évidence grâce au test de Coombs. La recherche d'une incompatibilité fœto-maternelle dans le système Rhésus constitue un exemple classique d'utilisation de ces tests. Deux techniques sont alors possibles, selon que le prélèvement a lieu chez le nouveau-né ou chez la femme enceinte Rhésus négatif (69).



**Figure 13.** Principe du test de Coombs (direct et indirect) (109).

#### 6.2.1. Test de COOMBS direct :

Réaction clé en immuno-hématologie, le test de Coombs direct (TCD) ou test direct à l'antiglobuline est une épreuve globulaire qui met en évidence une sensibilisation des hématies *in vivo* par des anticorps (Ac) non agglutinants (IgG, IgA) et/ou du complément. C'est un test important en pathologie médicale (anémie hémolytique auto-immune ou allo-immune par incompatibilité fœtomaternelle ou transfusionnelle). Ainsi, la sensibilité de la technique est majeure. Comme support de réaction, la technique de référence utilise le tube à hémolyse. Plus récemment, un nouveau support à base de gel a été mis en place avec, pour principal objectif, la standardisation de la sensibilité de la technique (70).

### 6.2.2. Test de COOMBS indirect :

Il repose sur la fixation in vitro de l'anticorps spécifique sur l'hématie, puis dans un second temps, la révélation de cette fixation par une anti-globuline. C'est une des méthodes qui sert à démontrer la présence dans un sérum d'anticorps capable de se fixer sur des hématies (69).

### 6.3. Hémogramme :

La définition exacte de l'anémie néonatale dépend de l'auteur, mais l'hémoglobine peut être maintenue en dessous de 13,5 g/dl dans le cordon ombilical. Moins de 10 g/dl est considéré comme une anémie significative et moins de 8 g/dl est considéré comme une anémie sévère (72).

Cependant, la variation sera plus importante en fonction du moment du prélèvement, de son emplacement et de la date de la ligature du cordon ombilical. Par conséquent, les nourrissons nés à terme reçoivent 50 à 125 ml de sang du placenta à la naissance, dont les trois quarts restent dans la première minute et les cinq minutes suivantes. La date du clampage du cordon ombilical et la hauteur de l'enfant par rapport au placenta (dans le cas d'une césarienne) affectent les taux d'hémoglobine (73).

De plus, d'autres variables liées aux conditions techniques, au lieu d'échantillonnage et/ou au moment de l'échantillonnage peuvent affecter l'interprétation des taux d'hémoglobine (73).

- Le taux d'hémoglobine au niveau de l'artère ombilicale est un peu plus élevé que celui au niveau de la veine ombilicale.
- Dans les prélèvements au talon, les taux d'hémoglobine et l'hématocrite peuvent être nettement plus élevés que sur un prélèvement artériel ou veineux, surtout si le prélèvement est difficile ou s'il existe une vasoconstriction.
- Par ailleurs, il existe dans les premières heures de vie un ajustement volumique et une variation du taux de l'hémoglobine qui peut augmenter de 2 à 6 g/100 ml et dont l'importance serait principalement liée à celle de la transfusion placentofœtale.
- Enfin, l'anémie ne peut se démasquer que quelques heures après la naissance et en cas de doute, il faut bien sûr répéter les prélèvements (74).

### 6.4. Le protéine réactive-C (CRP) :

Un taux de CRP élevé permet au clinicien d'orienter son diagnostic vers une infection bactérienne, le fait qu'elle ne traverse pas la barrière placentaire lui donne un grand intérêt dans la période néonatale (75).

### 6.5. Radiologie :

#### 6.5.1. Echographie abdominale en cas d'ictère cholestatique :

La prudence est nécessaire dans l'interprétation des résultats de l'échographie abdominale. L'échographie est utile si elle montre une dilatation des voies biliaires correspondant à un obstacle sur la voie biliaire extra hépatique (48).

Cependant, les obstacles concernant uniquement la voie biliaire extrahépatique sont peu fréquents chez le nouveau-né. Par ailleurs, la voie biliaire normale n'est pas visible en échographie à cet âge, à fortiori en cas de cholestases.

En revanche, l'échographie peut être utile au diagnostic d'atrésie des voies biliaires si elle montre les éléments du syndrome de polysplénie ou un kyste au niveau du hile ou le long de la voie biliaire principale. La présence ou l'absence de vésicule biliaire n'est pas une donnée fiable (48).

Ainsi, dans la grande majorité des cas, la cause de cholestase est retrouvée en quelques jours. En particulier, la conjonction d'une décoloration complète et permanente des selles et d'une hépatomégalie importante et ferme doit faire immédiatement évoquer le diagnostic d'atrésie des voies biliaires et orienter l'enfant vers le centre hospitalier où il pourra être pris en charge par une équipe médicochirurgicale expérimentée de façon à lui donner les meilleures chances de survie à long terme (48).

#### 6.5.2. Radiographie pulmonaire :

Une radiographie thoracique de face peut montrer une absence de soudure d'un ou de plusieurs corps vertébraux dorsaux (vertèbre : en aile de papillon) en cas de syndrome d'Alagille, une pneumopathie interstitielle au tour d'une fœtopathie ou d'une maladie de Niemann-Pick, un syndrome bronchique ou une distension au tour de la mucoviscidose (48).

### 7. Prise thérapeutique :

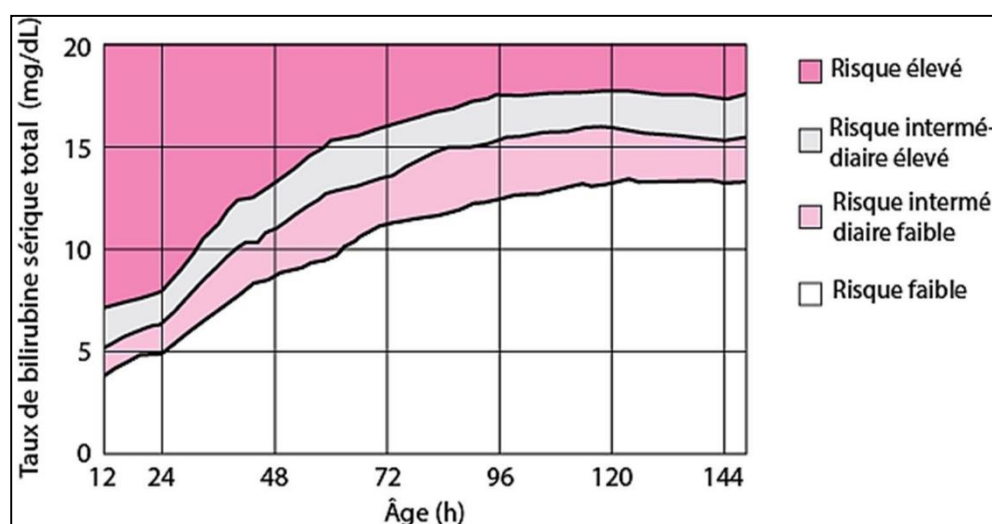
L'ictère néonatal est la conséquence d'un déséquilibre entre production et élimination de la bilirubine. Les objectifs des traitements sont de trois ordres :

- Freiner la production de bilirubine.
- Augmenter son élimination.
- Diminuer indirectement sa concentration circulante.

Toutes ces mesures doivent être associées à des apports hydriques et caloriques adaptés (alimentation toutes les 2 à 3 heures) (94).

#### 7.1. Exsanguino-transfusion et immunoglobulines polyvalentes :

Des courbes de recommandations utilisant comme référence le rapport BT (Bilirubine Totale) /albumine résument les indications des exsanguino-transfusions (94), qui sont devenues rares. Chez les NN à terme sans facteur de risque, l'exsanguino-transfusion doit être envisagée si le rapport BT (mmol/l) sur albumine (mmol/l) est  $\geq 0,94$  ou si BT (mg/dl) sur albumine (g/dl) est  $\geq 8$ . Les effets secondaires sévères de l'exsanguino-transfusion retrouvés dans la littérature concernent des enfants nés avant 1960 (95). Une étude plus récente relate principalement des anomalies biologiques sans conséquences cliniques (thrombopénie, hypocalcémie et acidose métabolique) (96).



**Figure 14.** Le risque dépend du taux de bilirubine sérique totale (106).

Les immunoglobulines polyvalentes sont indiquées en cas d'ictère hémolytique par incompatibilité ABO ou Rhésus (97). La dose recommandée est de 0,5 g/kg sur 4 heures, éventuellement renouvelée. Ce traitement est associé à la photothérapie intensive (95).

### 7.2. Traitements pharmacologiques :

Les traitements pharmacologiques n'ont pas leur place dans la prise en charge de l'ictère néonatal en dehors de certains cas précis. Le plus connu est l'administration d'albumine avant une transfusion sanguine. Cette attitude thérapeutique n'est pas justifiée de manière systématique (98).

Le clofibrate et le phénobarbital induisent l'activation de la GT (glucose transférase) et donc l'augmentation de la conjugaison de la bilirubine (99). Ils ne sont plus utilisés étant donné leurs effets secondaires (dépression respiratoire pour le phénobarbital) (100). Seul le phénobarbital garde une indication très particulière pour les malades atteints de SCN2 (Syndrome de Crigler-Najjar 2). Les métallo porphyrines inhibent la formation de la bilirubine en agissant sur l'hème oxygénase. Elles ont surtout été utilisées en prévention de l'ictère sévère (58). Elles s'administrent par voie intramusculaire et sont susceptibles d'entraîner des réactions de photosensibilisation. Elles n'ont pas encore d'autorisation de mise sur le marché en France. Enfin, de nombreuses molécules diminuant l'activité du cycle entéro-hépatique ont été testées (polyéthylène glycol (101), orlistat, charbon, glycérine et agar), mais elles induisent d'importants effets secondaires à type de diarrhée et ne sont pas utilisées en pratique courante (103).

### 7.3. La photothérapie :

La photothérapie fournit une méthode simple et sûre pour traiter l'hyperbilirubinémie avec des effets secondaires minimes. Son efficacité dépend principalement de l'exposition à la photothérapie ; par exemple, la photothérapie à surface unique est nettement moins efficace que la photothérapie à double surface (63).

L'efficacité de la photothérapie dépend de la dose et de la longueur d'onde de la lumière utilisée ainsi que de la surface du corps du nourrisson qui y est exposée. L'augmentation de la dose de PT peut être obtenue en plaçant les unités de photothérapie à la distance minimale de sécurité du nourrisson et en augmentant le nombre des unités utilisées (104).

#### 7.3.1. Principe :

La bilirubine absorbe la lumière de manière optimale dans la gamme bleu-vert (460 à 490 nm). PT fonctionne en induisant la photo isomérisation de la bilirubine et en convertissant la bilirubine en lumirubine, qui est l'étape limitant le taux d'excrétion de la bilirubine (104). Pendant la photothérapie, les yeux du nouveau-né doivent être couverts

pour éviter les lésions rétiniennes. Des mesures sont nécessaires pour exposer un maximum de surface corporelle à la lumière et éviter les interruptions du PT. Il est important de maintenir une hydratation adéquate et d'assurer un débit urinaire normal, car la plus grande partie de la bilirubine est excrétée dans l'urine sous forme de lumirubine. Après l'arrêt de la photothérapie, il y a une augmentation du taux de bilirubine sérique totale connue sous le nom de « bilirubine de rebond ». Le niveau de "rebond bilirubine" est généralement inférieur au niveau au début de la photothérapie et ne nécessite généralement pas de réinitiation de la photothérapie (105).



**Figure 15.** Système de photothérapie compact neobLUE pour le traitement de la jaunisse(108).

### **7.3.2. La photothérapie conventionnelle :**

La photothérapie dite conventionnelle ou classiquement dispensant de l'énergie lumineuse d'intensité modérée à forte sur une seule face du nouveau-né ; utilise une source lumineuse constituée de tubes (6 à 8), si possible de lumière bleue. Mais l'efficacité peut être améliorée en augmentant la surface exposée avec un miroir placé sous le nouveau-né et un hamac translucide (49).

### **7.3.3. La photothérapie intensive :**

La photothérapie intensive, dispensant une exposition complète, pluridirectionnelle du nouveau-né avec un éclairage énergétique intense, permet une décroissance du taux de

## CHAPITRE 2 : L'ICTERE NEONATALE

bilirubine plus rapide que la photothérapie conventionnelle (6 à 20% sur 24h dans les ictères nonhémolytiques versus 30 à 40%) (49).

La photothérapie intensive, définie par une irradiance  $\geq 30$  mW/cm<sup>2</sup>/nm, est plus efficace que la photothérapie conventionnelle. On considère qu'une heure de photothérapie intensive correspond à quatre heures de photothérapie conventionnelle (103). Ce traitement intensif permet une diminution de la déperdition thermique et une amélioration du lien parent-enfant (103).

# **PARTIE PRATIQUE**

# **Matériel et méthodes**

### **1. Présentation de l'étude :**

#### **1.1. Objectif :**

Notre étude vise à analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques et thérapeutiques d'une population de nouveau-nés ictériques à termes et prématurés par l'évaluation de quelques paramètres biochimiques et hématologiques et hémato-immunologiques.

#### **1.2. Type et cadre d'étude :**

Dans la présente étude, nous avons réalisé une enquête épidémiologique analytique rétrospective au niveau du service de néonatalogie de l'établissement hospitalier de santé spécialisé « Mère et Enfant Lala Kheira » à Mostaganem, durant la période qui s'étalait entre du 1<sup>er</sup> au 30 Avril de l'année en cours.

#### **1.3. Population de l'étude :**

Cette enquête a été réalisée sur une population de 23 nouveau-nés présentant un ictère cutanéomuqueux âgé entre 1 et 21 jours, dont 9 filles et 14 garçons, résidant à Mostaganem et ses environs.

##### **1.3.1. Critères d'inclusion :**

- ✓ Les nouveau-nés prématurés et à terme,
- ✓ Âgés entre 0 et 30 jours
- ✓ Présentant un ictère cutanéomuqueux au cours des consultations, de l'hospitalisation, ou au cours du contrôle au niveau du service.

##### **1.3.2. Critères d'exclusion**

- ✓ Les nouveau-nés ayant une autre pathologie ;
- ✓ Les nouveau-nés âgés de plus de 30 jours ;
- ✓ Les dossiers contenant des données incomplètes.

#### **1.4. Echantillonnage et collecte des données :**

Cette étude a été réalisée sur un total de 23 des nouveau-nés présentant un ictère cutanéomuqueux pris aléatoirement. Pour réaliser l'enquête, l'exploitation des dossiers s'est faite à partir d'une fiche et a permis le recueil de données concernant les parturientes, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, la date d'apparition de l'ictère chez le nouveau-né, son étiologie présumée et le traitement prescrit (Annexe 1).

## 2. Prélèvement du sang :

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. Ce dernier est envoyé pour les examens biochimiques et hématologiques.

## 3. Analyses biochimiques :

### 3.1. Détermination des Bilirubines totale et directe :

#### 3.1.1. Principe :

Méthode établie par de Malloy-Evelyn et modifiée par Walters et al. (1970). Son principe est la réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanilique di-azoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acides ou basique. En solution aqueuse, seule la BD réagit. Pour doser la BT il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette étape est réalisée par l'addition de diméthyl sulfoxyde (DMSO). L'absorbance de l'azobilirubine ainsi produite est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à (530-580) (Annexe 2).

#### 3.1.2. Calcul et intervalles de références

**Avec calibrant**

$$\frac{\text{Abs (Essai - Blanc)}_{\text{dosage}}}{\text{Abs (Essai - Blanc)}_{\text{calibrant}}} \times [\text{calibrant}]$$

**Avec facteur  $mg/l = [Abs.Essai - Abs.Blanc] \times 114^\circ$**

$$\mu\text{mol}/l = [Abs.Essai - Abs.Blanc] \times 195^\circ$$

**Tableau 3.** Intervalles de références.

Bilirubine totale	[mg /l]		[µmol/l]		
	Nouveau-né	Prématuré	À terme	Prématuré	À terme
Dans le cordon	< 20	< 20	[< 34]	[< 34]	
0-1 Jour	< 80	14-87	[< 137]	[< 24-149]	
1-2 Jour	< 120	34-115	[< 205]	[< 58-179]	
3-5 Jour	< 160	15-120	[<274]	[< 26-205]	

#### 4. Analyse hématologique :

##### 4.1. Détermination des paramètres de la numération de formule sanguine :

La détermination des paramètres de la numération de formule sanguine (FNS) sont effectuées par l’automate auto-analyseur pour FNS de type Mythic 18 (Figure 16).

##### 4.1.1. Principe :

Cet examen permet l’obtention du nombre exacte de chaque formule sanguine 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 (**Ressler,1962**).



**Figure 16.** Auto-analyseur pour FNS de type Mythic 18.  
(Photo originale, EHS Mère et Enfant Lala Kheira Mostaganem, 2022).

**4.1.2. Intervalles de références :**

**Tableau 4.** Les Valeurs de référence en hématologie pédiatrique (Schaisonet *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

**5. Analyses hémato-immunologiques :**

**5.1. Détermination des Groupe sanguins ABO/Rhésus D :**

- **Principe :**

La procédure est basée sur le principe d'agglutination ; les globules rouges possédant l'antigène s'agglutinent en présence de l'anticorps correspondant dans le réactif indiquant que le résultat est positif. Le test est considéré comme négatif lorsqu'aucune agglutination n'apparaît (Annexe 3)

**5.2. Détermination de Test de Coombs Direct :**

- **Principe**

Le test de Coombs direct (TCD) permet de mettre en évidence des anticorps ou des composants du complément à la surface des hématies. Il indique la sensibilisation *in vivo* des hématies qui est observée dans plusieurs circonstances :

- Adsorption non spécifique d'anticorps (hypergammaglobulinémie, myélome);
- Anticorps anti-érythrocytaires maternels chez le nouveau-né incompatible (maladie hémolytique du nouveau-né);
- Autoanticorps anti-érythrocytaires fixés sur les hématies (anémies hémolytiques autoimmunes ou AHAI);

- Anticorps immunoallergiques (anticorps ou complexes immuns induits par des médicaments);
- Allo-anticorps d'origine post-transfusionnelle.

Le TCD ou test direct à l'anti globuline (TDA) repose sur l'utilisation d'antiglobulines humaines spécifiques reconnaissant des immunoglobulines (Ig) ou des fractions du complément (Annexe 4).

### **5.3. Détermination des Dosage de la protéine C-réactive (CRP)**

- **Principe**

La protéine C-réactive (PCR) sérique à 6 mg/l ou concentrations supérieures provoque une agglutination des particules de la latex recouverte de l'anti-protéine C-réactive (Annexe 5).

### **6. Analyse statistique :**

La saisie et l'analyse des données statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel TANAGRA 1.4.41 et la sélection des variables avec la méthode STEPDISC. Les représentations graphiques sont représentées sous forme d'histogrammes à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives.

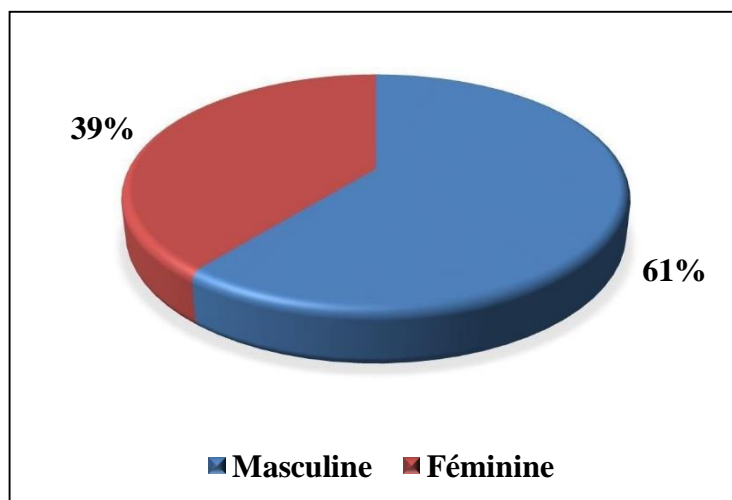
# Résultats et Discussion

## 1. Présentation des cas analysés épidémiologie :

Nous avons retenu 23 cas d'ictère hospitalisés au sein du service de néonatalogie au cours du mois d'avril 2022.

### 1.1. Sexe :

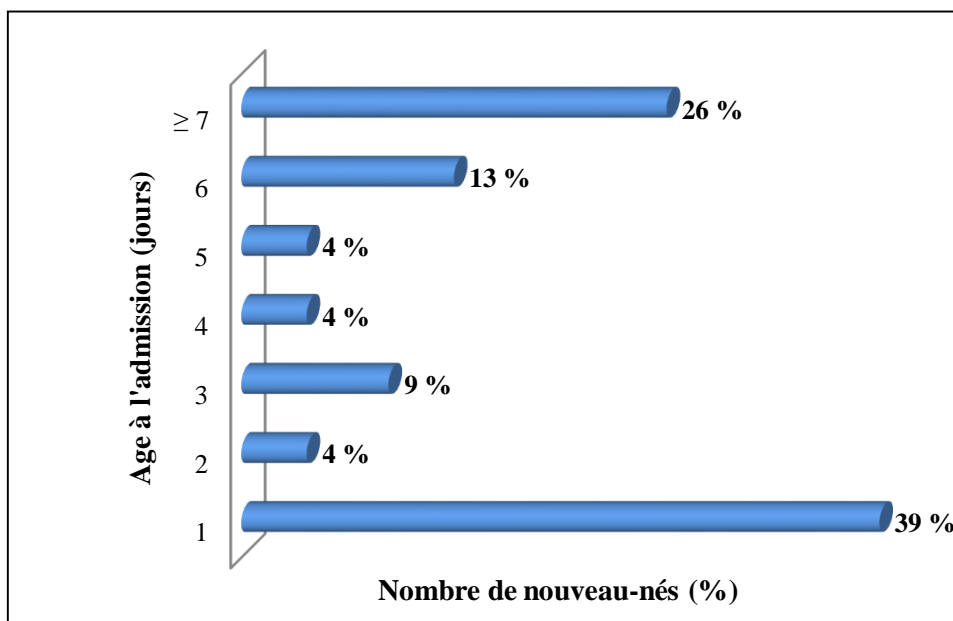
On note une prédominance masculine à 61% parmi les nouveau-nés atteints d'ictère néonatal. Le sexe-ratio est de 1.60.



**Figure 17.** Répartition des nouveau-nés selon le sexe.

### 1.2. Âge à l'admission :

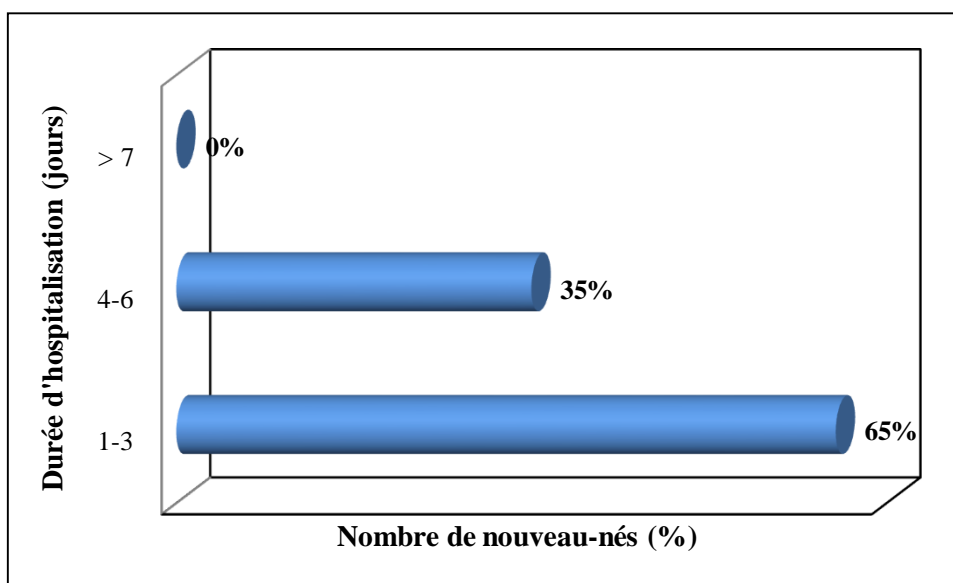
39% des nouveau-nés a été admis au premier jour de vie. Le reste ayant un âge supérieur à 7 jours, tandis que l'âge moyen à l'admission est de 5 jours (figure 18).



**Figure 18.** Âge à l'admission des nouveau-nés.

## 1.3. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patients est de 3 jours (figure 19).

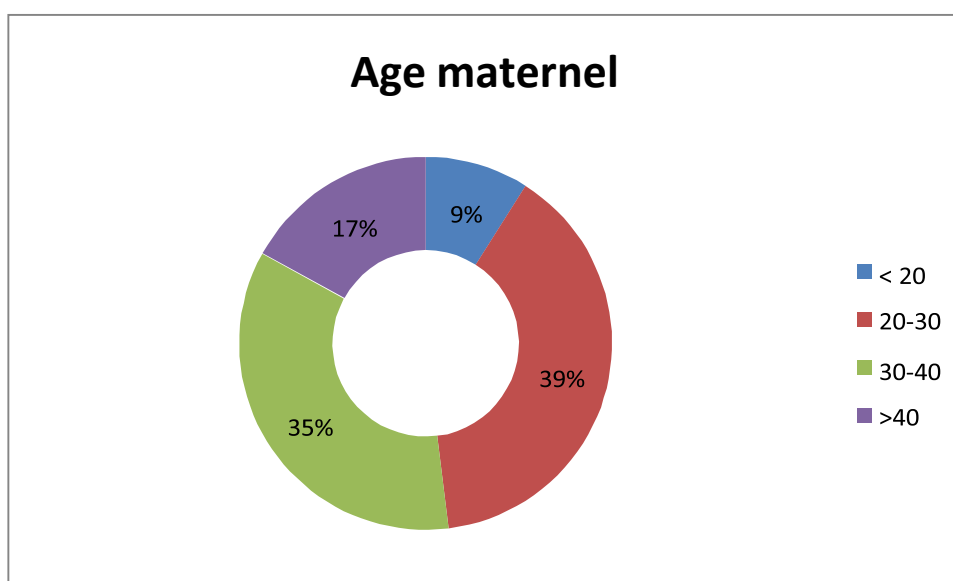


**Figure 19.** Durée d'hospitalisation des nouveau-nés.

## 2. Enquête anamnestique :

### 2.1. Age maternel :

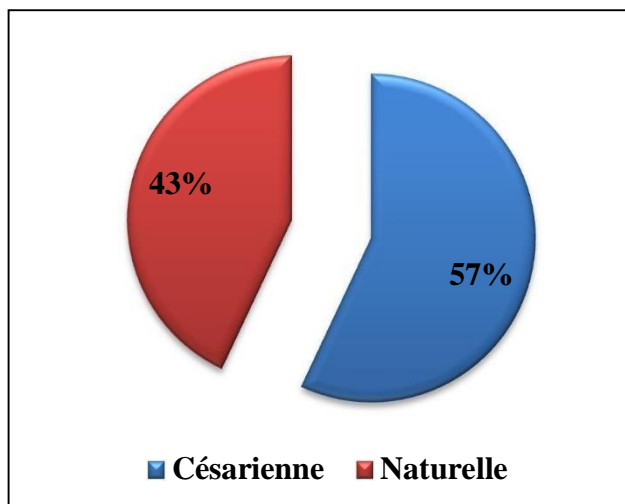
L'âge moyen des mères des nourrissons ictériques était de 31 ans avec un écart-type de 7.31 (figure 20). Les tranches d'âge les plus représentées étaient celle comprise entre 20-30 ans (39 %) suivie par celle entre 30-40 ans (35 %).



**Figure 20.** Répartition des parturientes selon l'âge maternel.

## 2.2. Accouchement :

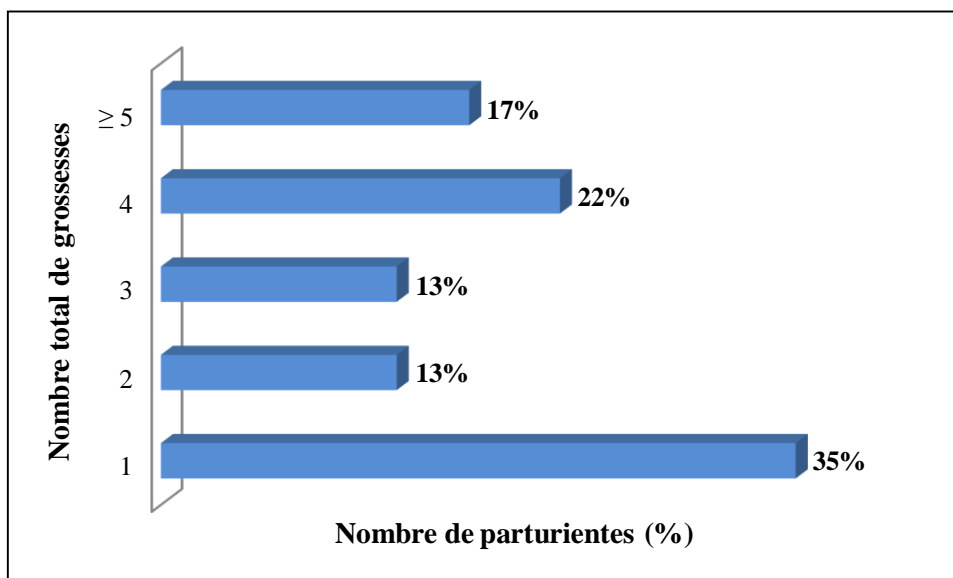
Dans notre étude, tous les accouchements se sont déroulés dans des structures médicalisées soit 100%. Nos résultats montrent que l'accouchement césarien est prédominant avec 57 %. Alors que l'accouchement par voie basse ne représente qu'un pourcentage de 43% (figure 21).



**Figure 21.** Répartition des parturientes selon le mode d'accouchement.

## 2.3. Gestité :

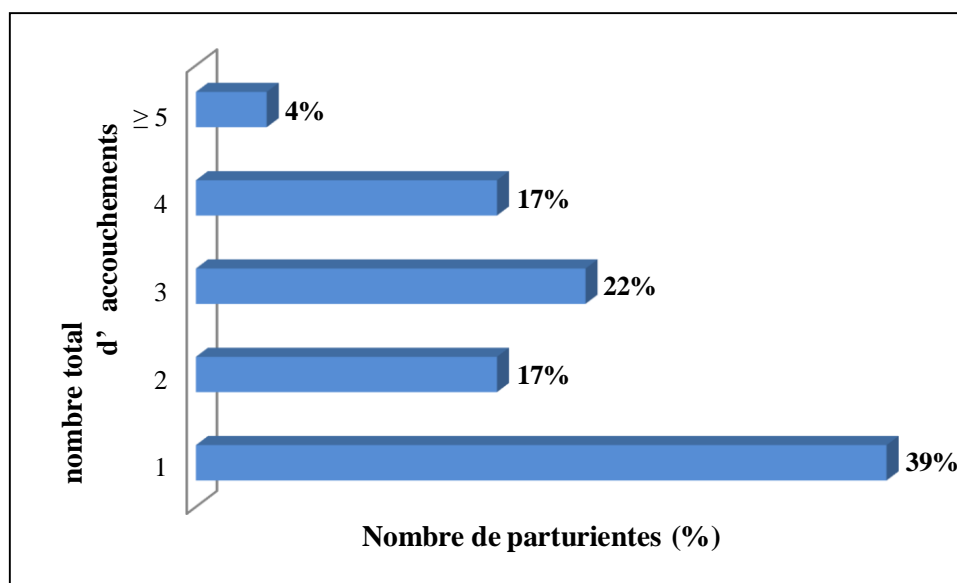
On remarque que les primigestes représentent 35% des cas (figure22).



**Figure 22.** Répartition des parturientes selon la gestité.

## 2.4. Parité :

Les primipares représentent 39% des mamans ayant des nouveau-nés ictériques, suivies des 3<sup>èmes</sup> gestes et 2<sup>ème</sup> geste (figure 23).

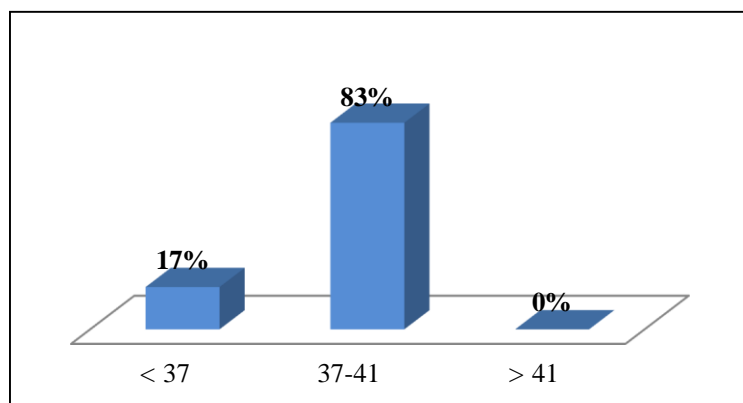


**Figure 23.** Répartition des parturientes selon le nombre des parités.

## 2.5. Âge gestationnel :

La figure ci-dessous montre que :

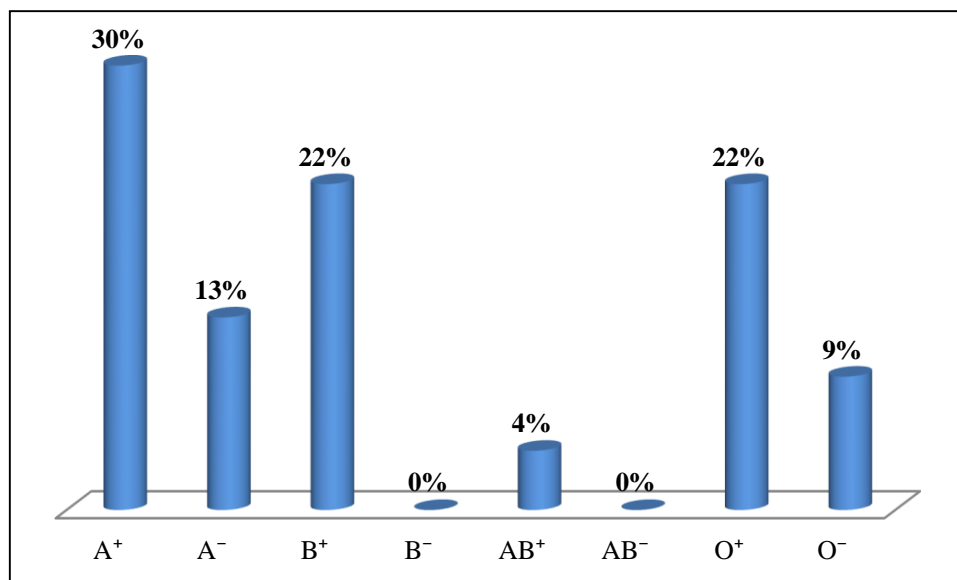
- 19 des nouveau-nés sont à terme entre 37 et 41 SA soit 83% ;
- 4 des cas sont des prématurés < 37 SA soit 17% ;
- Aucun cas de dépassement de terme > 41 SA.



**Figure 24.** Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel.

## 2.6. Groupage-ABO Rhésus des mamans :

Notre série avaient un groupage-rhésus connu, 18 d'entre elles portaient un rhésus positif, tandis que 5 étaient rhésus négatif. Chez les mères, le groupe A est le plus fréquent suivi le groupe B et O.

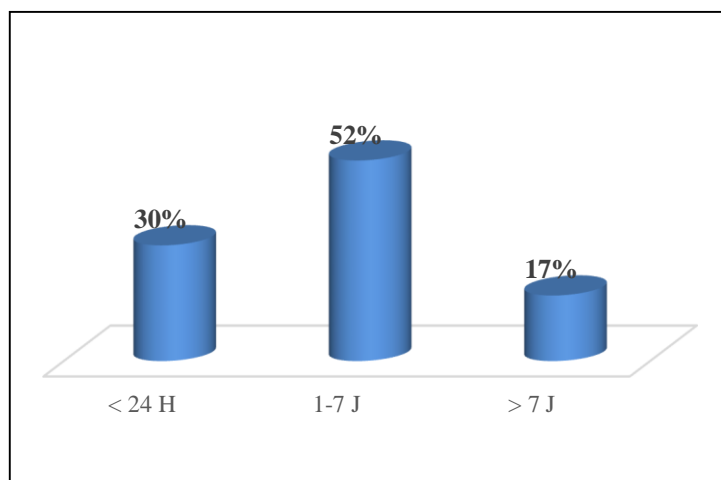


**Figure 25.** Groupage-ABO Rhésus de la mère.

## 3. Etude clinique :

### 3.1. Délai d'apparition de l'ictère :

L'ictère était précoce dans la majorité des cas, il est apparu avant 24 h de vie chez 30 % des nouveau-nés, et de 1 à 7 jours chez 50% alors qu'il est apparu tardivement dans 17 % des cas (figure 26).

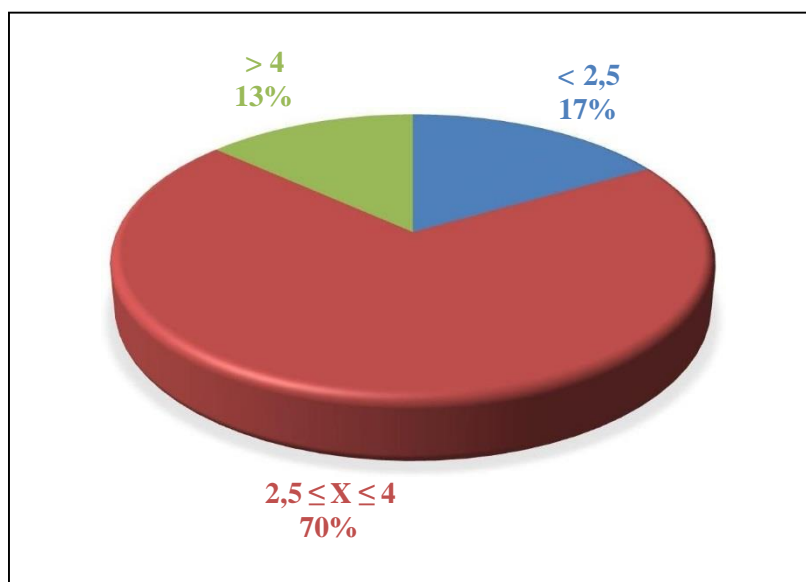


**Figure 26.** Répartition des nouveau-nés selon le délai d'apparition de l'ictère.

## 3.2. Poids à l'admission :

Le poids noté à l'admission a permis de classer les nouveau-nés en :

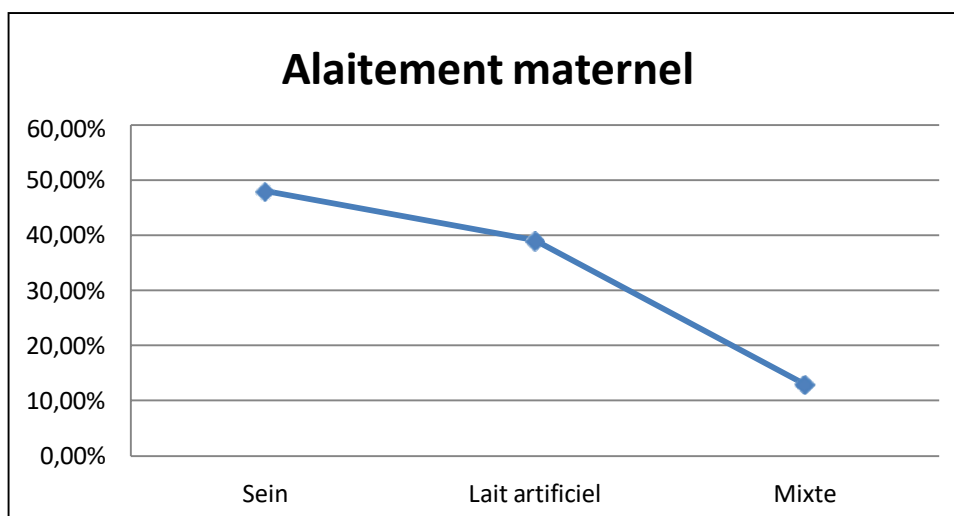
- 4 nouveau-nés étaient eutrophiques soit 17% ;
- 16 nouveau-nés étaient hypotrophes soit 70% ;
- 3 nouveau-nés étaient macrosomes soit 13%.



**Tableau 27.** Poids des nouveau-nés à l'admission.

## 3.3. Allaitement maternel :

Dans la moitié des cas, les nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein, et dans 39% des cas l'allaitement était artificiel (figure28).



**Figure 28.** Répartition des nouveau-nés selon l'allaitement maternel.

#### **4. Etude paraclinique :**

##### **4.1. Hémogramme :**

Tous les nouveau-nés ont bénéficié d'un hémogramme à l'admission, un bilan nécessaire dans la conduite diagnostique et thérapeutique. On remarque (tableau 5) :

- Aucune leucopénie chez les nouveau-nés des malades ;
- Une hyperleucocytose chez 4% des cas ;
- Une anémie chez 22% des cas, 4% des nouveau-nés avaient une thrombopénie et 9% des nouveau-nés avaient une polyglobulie.

**Tableau 5.** Les anomalies rencontrées à l'hémogramme.

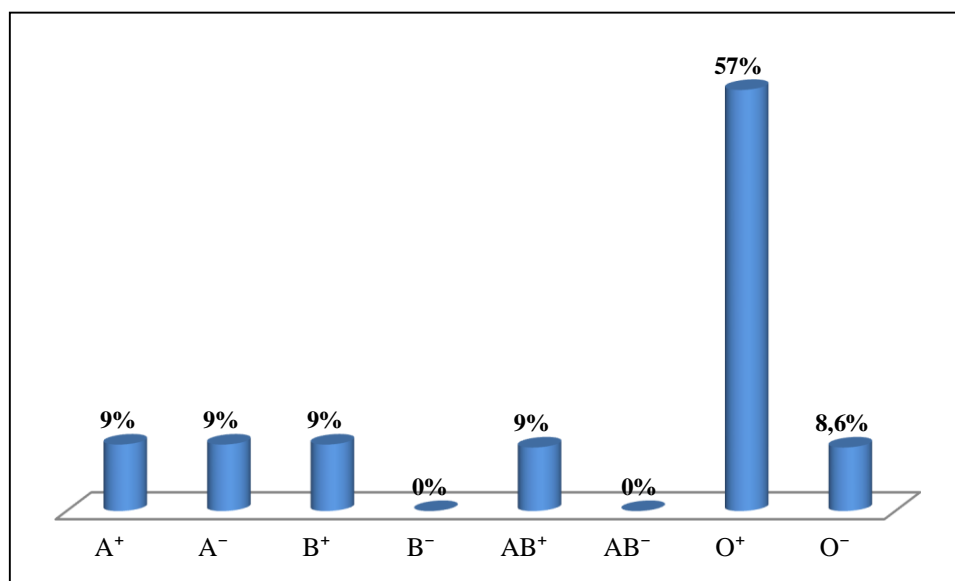
<i>Donnés de l'hémogramme</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
<i>Hyperleucocytose</i>	1	4
<i>Leucopénie</i>	0	0
<i>Thrombopénie</i>	1	4
<i>Anémie</i>	5	22
<i>Polyglobulie</i>	2	9

##### **4.2. Taux de bilirubine :**

Le taux de bilirubinémie totale mesuré chez les 23 cas des nouveau-nés ictériques montre des valeurs élevées qui varient de 54.9 à 407 mg/l avec une moyenne de 172.15 mg/l. Alors que le taux de bilirubinémie directe montre des valeurs qui varient de 1.74 à 89mg/l avec une moyenne de 15.09 mg/l. Enfin, le taux de bilirubinémie indirecte varie de 50.35 à 372.62 mg/l avec une moyenne de 156.64 mg/l.

##### **4.3. Groupage-ABO Rhésus du nouveau-né :**

Chez les nouveau-nés le groupage O<sup>+</sup> (57%) vient en premier lieu (figure 29).



**Figure 29.** Groupage-ABO Rhésus du nouveau-né.

#### 4.4. Test de Coombs direct :

Réalisé chez 4 nouveau-nés soit 17% des cas (tableau 6), le test de Coombs s'est révélé positif dans 4% les cas.

**Tableau 6.** Répartition selon le résultat du test de Coombs.

<i>Test de Coombs direct</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>%</i>
<i>Positif</i>	1	4
<i>Négatif</i>	3	13
<i>Totale</i>	4	17

#### 4.5. Dosage de la CRP :

Le dosage de la protéine C réactive (CRP) a été pratiqué chez la totalité des nouveau-nés. Les résultats étaient positifs dans 57% des cas (figure 30).

## RESULTATS

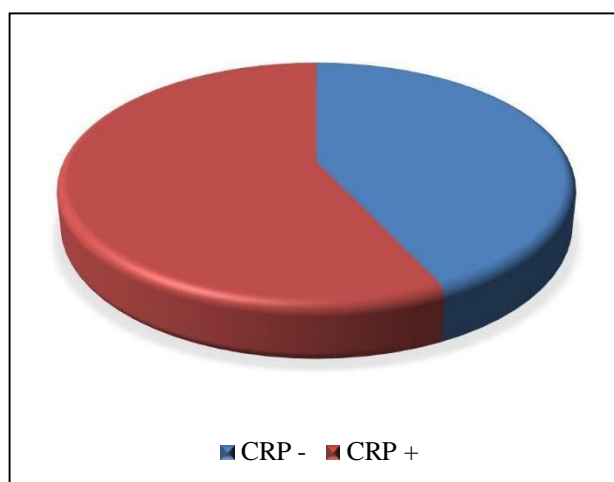


Figure 30. Répartition selon le test de la protéine C réactive (CRP).

### 5. Etiologie :

Les étiologies physiologiques sont les plus fréquemment rencontrées dans notre étude, suivies des incompatibilités ABO et prématurité (figure 31).

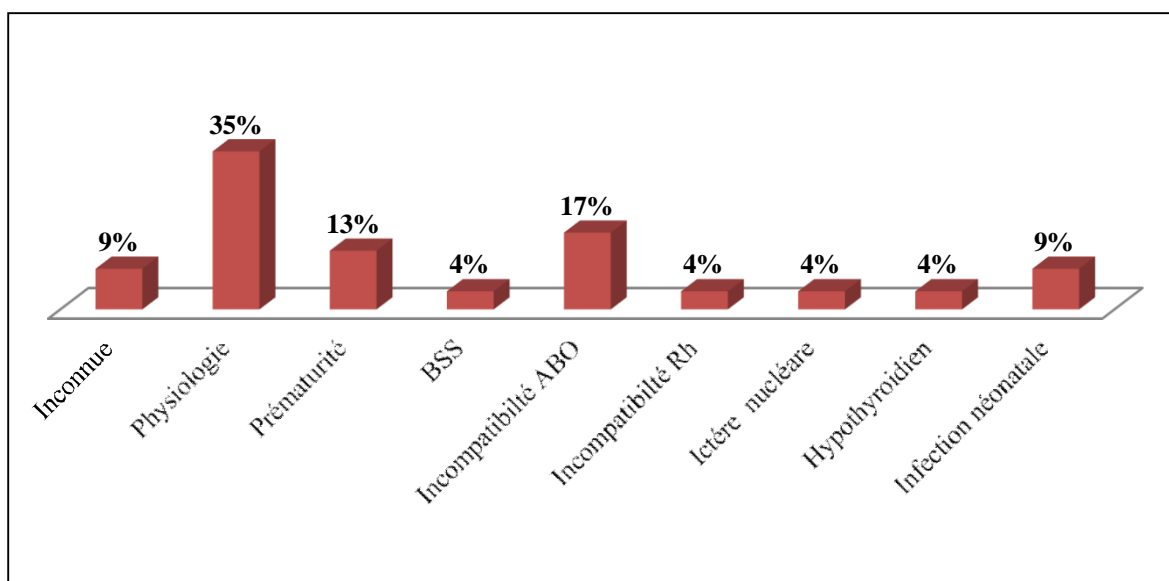


Figure 31. Répartition des nouveau-nés selon les étiologies.

### 6. Prise en charge thérapeutique :

#### 6.1. Photothérapie :

La photothérapie conventionnelle est réalisée chez la plupart des nouveau-nés ictériques, environ 78% des malades (figure 32), la photothérapie intensive est menée chez 17% des cas et 4% des malades n'ont pas bénéficié de séance de photothérapie.

## RESULTATS

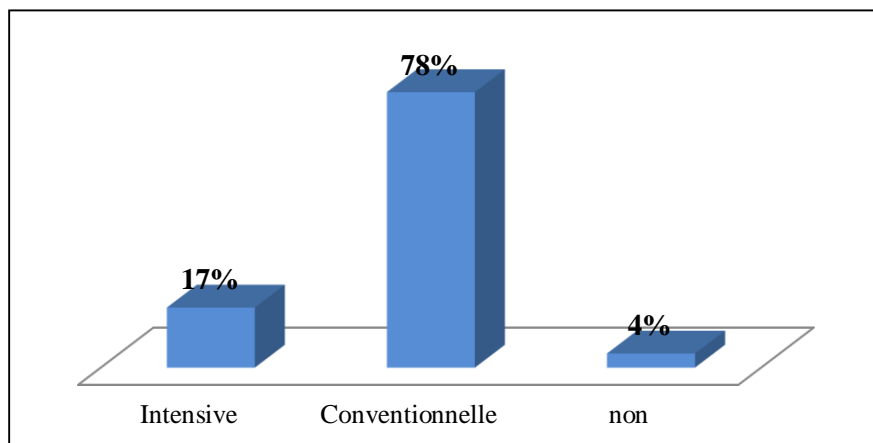


Figure 32. Répartition des nouveau-nés selon la photothérapie pratiquée.

### 6.2. Antibiothérapie :

Les nouveau-nés ictériques ayant bénéficié d'une antibiothérapie représentent 30% des cas.

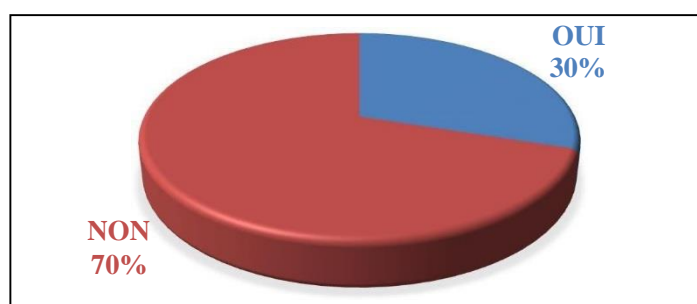


Figure 33. Répartition des nouveau-nés selon la prise d'antibiotiques.

### 6.3. Transfusion :

La transfusion sanguine a été réalisée chez 26% des cas (figure34).

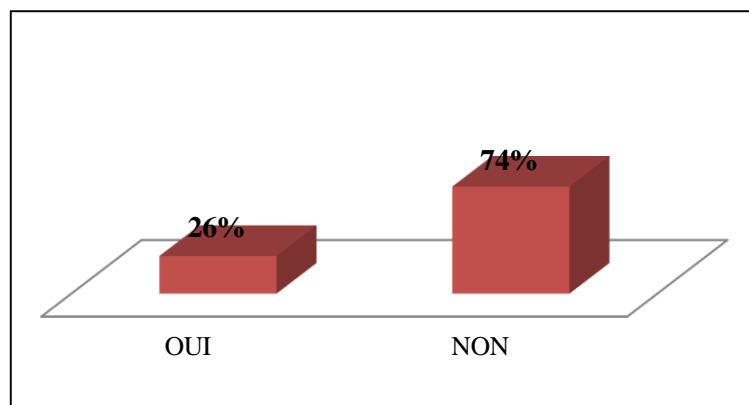


Figure 34. Répartition selon la transfusion.

### **6.4. Exsanguino-transfusion :**

Un malade a bénéficié d'exsanguino-transfusion pendant la période d'étude.

## DISCUSSION

L'ictère du nouveau-né est le motif le plus fréquent de réadmission à l'hôpital (110). Donc, l'évaluation de l'ictère et de son évolution ne peut être assurée par la seule inspection clinique (111), et des principaux travaux américains insistent sur la nécessité d'une « approche systémique » de la prise en charge, c'est-à-dire une démarche codifiée et appliquée dans le cadre de l'organisation d'une chaîne de surveillance. La meilleure méthode disponible pour prédire l'hyperbilirubinémie grave semble être le recours à une mesure extrapolée de la bilirubine sanguine totale (BST) (112).

Une hyperbilirubinémie sévère est évoquée lorsque le taux de bilirubine dépasse 20 ou 25 mg/dl (113). De plus, la détermination et la réduction des facteurs de risque d'ictère et d'ictère sévère sont essentielles dans la détection précoce et la prise en charge de l'ictère (1). Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de la jaunisse chez les nouveau-nés, notamment le sexe masculin, les antécédents familiaux de jaunisse néonatale, l'origine ethnique asiatique, la courte gestation, l'allaitement et l'accouchement instrumental (114).

L'American Academy of Pediatrics a démontré dans de nombreuses études que le sexe masculin est un facteur de risque d'hyperbilirubinémie et faisant partie des facteurs de risque mineurs (116).

Dans notre enquête, 14 des cas (61%) sont des garçons et le rapport garçons/filles est de 1,6, alors que l'hyperbilirubinémie est plus fréquente chez les hommes. Des observations similaires sont rapportées par Erdeve *et al.* (117), où 53,3% des cas d'hyperbilirubinémie sont de sexe masculin. Aucune relation significative entre l'élévation de la bilirubine et le sexe ( $p = 0,489$ ) n'a été révélée, comme dans l'étude de Rezzanet *et al.* (10) ( $p = 0,172$ ). Ainsi qu'entre le mode d'accouchement et les niveaux de bilirubine totale ( $p = 0,486$ ), fait concordant à celui rapporté par Phuapradit (119). D'après Scrafford *et al.* (120), le mode d'allaitement peut être un facteur de risque significatif d'ictère, Par contre dans notre étude la relation entre le taux de BTS et le mode d'allaitement n'est pas significative ( $p = 0,273$ ). Notre travail montre que plus de la moitié des nouveau-nés ont été admis avant le 5<sup>ème</sup> jour de vie, cas similaire à ceux d'Epee (114), Ding *et al.* (122), Egube *et al.* (123) et Sadate *et al.* (121).

Nos résultats concernant les caractéristiques sociodémographiques maternelles ont montré par ailleurs que la majorité des mères (39 %) étaient âgées de 20 à 30 ans avec un âge moyen de 31 ans, ce qui est presque comparable aux 48,25 %, et l'âge moyen de 29,83 ans notés par Epee (121) en Yaoundé.

## DISCUSSION

L'accouchement par césarienne était prédominant avec 57% alors que celui par voie basse ne présentait qu'un pourcentage de 43%. En effet, l'accouchement par césarienne est réalisé dans pratiquement 24% des cas (125). 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 néonatale, décès...), induisant une augmentation importante des complications et des cas de décès (126).

De plus, on trouve que le délai d'apparition de l'ictère est apparu avant 24 h de vie chez 30 % des nouveau-nés(ictère précoce).Laugier confirme que la date d'apparition de l'ictère reste un indicateur fiable permettant d'orienter vers un ictère pathologique (127).

Dans presque la moitié des cas, les nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein, et dans 39% des cas l'allaitement étaient artificiel. L'initiation précoce à l'allaitement au cours des premières heures de naissance et l'allaitement exclusif au cours des 6 premiers mois de la vie du bébé sont recommandés dans les pays en développement et développés (1). De plus, les nourrissons qui ne reçoivent pas suffisamment de lait au cours des premiers jours de la naissance perdent du poids, et il a été constaté que 10 à 18 % des nouveau-nés exclusivement allaités aux États-Unis perdent plus de 10 % de leur poids à la naissance en raison d'une consommation de lait sous-optimale (128).La sous-optimalité ou la famine des nouveau-nés allaités au-delà de l'âge de cinq jours pourrait entraîner une augmentation de la concentration de TSB en raison de l'augmentation de la réabsorption intestinale de la bilirubine non conjuguée (128).

Un âge gestationnel bas est un facteur de risque d'ictère sévère car il signifie que le foie est immature et ne peut pas faire face à un excès de bilirubine dans le plasma, entraînant une accumulation de bilirubine et un ictère (129). Dans notre étude,83% des nouveau-nés sont à terme et 17% sont des prématurés. Chez les nourrissons prématurés et peu prématurés, la jaunisse peut être classée comme importante, grave, extrême ou dangereuse en fonction de la concentration de TSB (1). L'étude de Bulbul *et al.* (115) consistait à évaluer les facteurs de risque de développement d'une hyperbilirubinémie sévère chez les nourrissons à terme et proches du terme en Turquie. Leurs résultats ont montré que la perte de poids pathologique est un facteur de risque d'ictère sévère.

En effet, les nourrissons de moins de 37 semaines d'âge gestationnel (prématurés) ont un risque plus élevé de développer un ictère sévère avec ou sans neurotoxicité induite par la bilirubine par rapport aux nouveau-nés nés à terme. Cela renvoie à l'immaturité hépatique, à

## DISCUSSION

l'augmentation de la production de bilirubine, à l'augmentation de la circulation entérohépatique de la bilirubine due à un retard de l'alimentation entérale et à l'intestin immature (130, 131). Ce risque diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel ; cependant, les nourrissons peu prématurés de 34 à 36 semaines et les nourrissons prématurés de 38 semaines ont un risque élevé d'ictère sévère par rapport aux bébés nés à terme (132). Une étude sud-africaine portant sur 96 paires mère-nourrisson a montré que 55 % des nouveau-nés à terme et en bonne santé développaient un ictère néonatal (133).

Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus exposés à une HB que ceux de poids normal (135). Dans notre travail, 3 nouveau-nés étaient eutrophiques soit 17% avaient un poids <2500g(28). Tiosecoet *al.*(136) ont démontré que le taux de bilirubine chez les nouveau-nés de faible poids à la naissance était considérablement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ; De plus, la septicémie était un autre facteur qui provoquait une augmentation du taux de bilirubine. Ce qui se rapproche aux chiffres recensés au Népal en 2013 (27,8%) (138), les taux sont plus élevés au Congo (42,5%) en 2014 (137).

Dans notre étude, l'examen biologique (le taux de bilirubinémie totale) mesuré chez les enfants ictériques, 5 cas avaient des valeurs variables de 180 à 199 mg/l, 4 autres sujets ont présenté des taux situés entre 200 et 249 mg/l, 1 cas avait un niveau plasmatique oscillant entre 250 et 299 mg/l et seulement 2 cas ont présenté un taux de bilirubine supérieur à 300 mg/l. Cependant, ces résultats restent conformes à ceux observés par Laugier (127).

Par ailleurs, les valeurs de la FNS des 23 cas de nos ictériques ont montré une anémie souvent présente, mais qui est souvent masquée par l'ictère. Le taux d'hémoglobine (Hb) est de 17,6 g/dl chez un nouveau-né à terme et diminue progressivement jusqu'à atteindre 13,4g/dl à la fin du premier mois de vie (140). De plus, l'hémogramme oriente aussi vers l'origine infectieuse de l'ictère : la leuconéutropénie, l'hyperleucocytose et la thrombopénie constituent des stigmates importants et la vitesse de déglobulisation est également un élément nécessaire dans la surveillance des étiologies hémolytiques. Chez le nouveau-né, on parle de leucopénie pour un nombre de leucocytes < 5000/mm<sup>3</sup> et d'hyperleucocytose pour un nombre >25000/mm<sup>3</sup> (141). La thrombopénie est définie par un nombre de plaquettes <150000/mm<sup>3</sup>. Dans notre étude 22% des nouveau-nés étaient anémiques par contre 8,5% dans l'étude Marrakech 2009 (142), ce qui peut s'expliquer par l'augmentation des étiologies hémolytiques avec l'anémie étant considérée un indicateur important de l'étiologie hémolytique chez le nouveau-né.

## DISCUSSION

Le test de Coombs direct utilisant une antiglobuline IgG est souvent négatif (113), sans corrélation clinique avec l'intensité de l'ictère (143). Cette fausse négativité est liée au fait que les hématies du nouveau-né n'expriment que faiblement les antigènes A ou B à leur surface. De plus, les IgG ne se lient que partiellement à la surface des hématies et, par conséquent, la quantité d'IgG fixées est insuffisante pour pouvoir être détectée par le test de Coombs direct. Le test de Coombs direct peut contribuer, à côté des autres arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques, au dépistage néonatal de l'ictère par incompatibilité foeto-maternelle (IFM) ABO(144).

Ainsi, un test de Coombs direct positif (en l'absence de traitement anti-D pendant la grossesse) oriente vers une IFM dans le système ABO ou Rhésus (D, petit c, E, Kell...) et un test de Coombs direct négatif oriente vers un déficit en G6-PD, la maladie de Crigler-Najjar, la maladie de Minkowski- Chauffard, sans exclure l'incompatibilité ABO (144). Dans notre série, le test de Coombs a été pratiqué chez 17 % des nouveau-nés, il est revenu négatif dans 13% des cas et positif chez 4% des cas. Ce paramètre n'a pas été étudié par la plupart des auteurs qui se sont intéressés aux étiologies des ictères néonataux.

Le groupage ABO/Rhésus effectué chez tous les nouveaux nés et mères incluses aussi dans notre étude, a révélé que le groupe O sanguin est le plus fréquent chez presque la moitié des nouveau-nés suivi par le groupe A. De plus, pour les mères, le groupe A est le plus dominant puis vient en seconde position le groupe O. La majorité des nouveau-nés et des mères impliqués dans l'étude ont un rhésus positif.

Le taux de la protéine C réactive (CRP) augmente 6 à 8 heures après le début de l'inflammation, le pic est atteint après 24-48 heures puis le taux diminue rapidement. Sa demi-vie est de 19 heures. Certaines études situent la spécificité de ce marqueur dans une fourchette de 84 à 97 %. Sa sensibilité augmente entre le début de l'infection et le moment du dosage pour atteindre son maximum en 24-48h : 30-40 % à la phase précoce, 80 à 90 % à 24- 48h. (145). Dans notre travail, le dosage de la protéine C réactive (CRP) a été pratiqué chez la totalité des nouveau-nés et a été positif dans 57% des cas. Ceci pourrait être dû à l'absence de l'infection ou à l'existence de nombreux faux positifs, mais dans ce cas, les résultats de l'hémogramme et la clinique sont pris en considération.

Dans notre série, les causes principales de l'ictère chez nouveau-né sont classées par ordre décroissant : physiologique(35%), incompatibilité ABO(17%), prématurité (13%), infection néonatale(9%), inconnue(9%), (4%) pour BSS, incompatibilité Rh, ictère nucléaire,

## DISCUSSION

hypothyroïdien. En revanche, Vos et *al.*, en Afrique du Sud (147) et Taoufik au Maroc (146) ont trouvé l'incompatibilité ABO comme la cause la plus fréquente d'ictère néonatal. De plus, l'ictère physiologique est attribué à l'immaturité physiologique du nouveau-né pour traiter le taux de bilirubine élevé (148), et le dés équilibre métabolique conduit à favoriser la production de bilirubine par rapport à la clairance hépatique (1).

L'ictère physiologique apparaît pendant 1 à 3 jours après la naissance (148). Il se présente avec un ictère dermique qui progresse du visage et se transfère au tronc, aux extrémités, puis à la paume des mains et à la plante des pieds (149). Près de la moitié de tous les nouveau-nés souffrent de jaunisse, qui apparaît d'abord sur le visage, puis se propage à travers le corps. En raison de la production importante de bilirubine chez les nouveau-nés, une hyperbilirubinémie se développe (129).

Selon les résultats des analyses sanguines obtenus, le pédiatre donne son accord pour commencer des séances de photothérapie qui sont réalisées dans le service de néonatalogie. Il prépare ensuite une fiche où est détaillé 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.

Nos résultats ont montré que la photothérapie est classée en premier lieu pour le traitement ictérique chez le nouveau-né. Elle peut facilement guérir l'hyperbilirubinémie avec des effets secondaires minimes et une efficacité évidente. L'efficacité de la photothérapie est proportionnelle à la quantité de surface exposée ; la photothérapie avec deux surfaces peut être plus efficace que la photothérapie avec une seule. Concernant le spectre de la source lumineuse ; au lieu des lampes F20T12/B, des tubes bleus spéciaux portant la désignation F20T12/BB doivent être utilisés. Réduire la distance du nouveau-né à 15-20 cm peut augmenter la production d'énergie ou l'irradiance dans une unité de photothérapie. La photothérapie intermittente est préférable à la photothérapie continue en raison de l'allaitement ou le changement de couche, ou d'autres besoins du nouveau-né (150).

Ce qui a retenu notre attention dans cette étude, c'est qu'un seul malade a bénéficié d'exsanguino-transfusion. De plus, l'exsanguino-transfusion (EST) correspond à un échange de deux masses sanguines par du sang total reconstitué, qui se fait sur une voie centrale de bon calibre, le plus souvent cathéter veineux ombilical par échanges successifs de 5 à 10 ml avec une vitesse de 2 à 5 ml/kg et par minute. Il permet de corriger une anémie profonde ou

## DISCUSSION

mal tolérée sans aggraver la défaillance hémodynamique, mais surtout de soustraire l'excès de bilirubine plasmatique (151). Des critères d'indications d'exsanguino transfusion spécifiques aux maladies rhésus existent (152), prônant un recours précoce à cette technique sur l'évolution selon l'âge postnatal en heure du taux de bilirubine. Les améliorations diagnostiques et thérapeutiques dans la maladie hémolytique du nouveau-né ont permis de réduire considérablement le nombre d'EST néonatales réalisées au point que la jeune génération pédiatrique n'a pas de pratique dans ce geste. Ainsi, au travers de la littérature, on peut constater que dans les maladies rhésus, le taux d'EST varié de 20 % à 70 % avec une morbidité pouvant atteindre 24 % et une mortalité non nulle (153,154).

# **CONCLUSION**

## CONCLUSION

La jaunisse néonatale est assez fréquente et peut être causée par divers facteurs. De nombreux médecins pensent que la jaunisse du nourrisson est une maladie inoffensive, mais en réalité, la jaunisse du nouveau-né est un trouble dangereux qui peut entraîner des lésions cérébrales irréversibles (151).

L'objectif de ce travail consistait à analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques et thérapeutiques d'une population de nouveau-nés ictériques à termes et prématurés. Pour cela, 23 nouveau-nés (14 Garçons, 9 Filles) entre 0 à 21 jours atteints d'ictère néonatal ont été suivis. 17 % des cas étaient des nouveau-nés avec un poids < 2500 g et 30 % des cas sont ictères précoces.

Par ailleurs, nous avons constaté que le taux d'accouchement vaginal était de 43% et celui par césarienne était de 57%. Environ 35 % étaient mères pour la première fois, et environ 48 % étaient nourris au sein.

Néanmoins dans notre étude a révélé des relations statistiquement non significatives entre le taux de bilirubine totale en fonction du sexe, le mode d'accouchement et l'allaitement ( $p=0,486$  ;  $p=0,496$  et  $p=0,273$ , respectivement). Le dosage de la protéine C réactive (CRP) a été pratiqué chez la totalité des nouveau-nés et était positif dans 57% des cas. Le test de Coombs direct réalisé, chez 4 nouveau-nés soit 17% des cas, s'est révélé positif dans 4% des cas.

Les principales étiologies de l'ictère néonatal retrouvés chez nos patients sont dominées par l'ictère physiologique (35% des cas), suivi de l'incompatibilité ABO dans 17% des cas, prématurité 13%, infection néonatale et étiologie inconnue 9%, Bousse séro sanguin, ictère nucléaire, hypothyroïdien et incompatibilité de Rh, chacune de ces étiologies dans 4% des cas.

La photothérapie associée au traitement étiologique constituait le pilier essentiel de la prise en charge thérapeutique avec une évolution favorable chez la totalité des nouveau-nés.

Pour conclure, c'est quelque chose dont tous les néonatalogistes devraient être conscients. De plus, l'éducation des parents est très importante. Ils doivent savoir qu'il peut apparaître à tout moment après la naissance et que plusieurs affections provoquant la jaunisse ne peuvent être diagnostiqués d'un coup.

De plus, l'éducation ne devrait pas être dirigée uniquement vers les parents. Les infirmières, les pédiatres, les obstétriciens et les prestataires de soins de santé primaires doivent être formés pour détecter les premiers signes et changements suggérant un ictère néonatal (151).

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Olusanya B, Kaplan M, et Hansen T. Hyperbilirubinémie néonatale : une perspective globale. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(8):610-20.
- (2) Newman J (2007). Directives de l'OMS pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés. *Santé pédiatrique de l'enfant*. 12:401-408.
- (3) Pascal JM, René D, Claudio R, et al. (2014). URL/ITEZXH43/kerniterus.html.
- (4) Henny-Harry C, Trotman H (2012). Épidémiologie de la jaunisse néonatale à l'hôpital universitaire des Antilles. *Antillaise Med J* 61: 37-42.
- (5) Johnston A, Kelly SE, Hsieh S-C, et al. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019;108:64–76.
- (6) Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, et al. Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med* 2014;12:1.
- (7) Li Q, Li X, Kwong JS-W, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricaemia and gout: a protocol for a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open* 2017;7:e014928.
- (8) Huang T-W, Lai J-H, Wu M et al. Systematic review of clinical practice guidelines in the diagnosis and management of thyroid nodules and cancer. *BMC Med* 2013;11:191.
- (9) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing Guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839–42
- (10) Sist, P., Tramer, F., Urbani, R., Bandiera, A. et Passamonti, S. (2022). Préparation de solutions étalons de bilirubine pour l'étalonnage du dosage. *Research Square* : 1-11
- (11) Hansen, T., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2020). Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiological reviews*. 100(3) : 1291–1346.
- (12) Fu, J., Wang, Q., Zhang, L., Liu, J. et Wang, G. (2022). Le niveau de bilirubine sérique est augmenté dans l'obésité métaboliquement saine. *Frontières en endocrinologie*. 12 :792-795.
- (13) Fevery J. (2008). La bilirubine en pratique clinique : une revue. *Liver international : journal officiel de l'Association internationale pour l'étude du foie*. 28(5) : 592–605.
- (14) Ahlfors, C. E., Wennberg, R. P., Ostrow, J. D., & Tiribelli, C. (2010). Ungebundenes (freies) Bilirubin: eine bessere Grundlage für die Bewertung des Icterus neonatorum / Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Laboratoriums Medizin*, 34(1), 15-27.
- (15) McDonagh, A. F. (2010). Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 15 (3): 141-147.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (16) Khan, N. M., & Poduval, T. B. (2011). Immunomodulatory and immunotoxic effects of bilirubin: molecular mechanisms. *Journal of leukocyte biology*. 90(5) : 997-1015.
- (17) Corral-Jara, K. F., Trujillo-Ochoa, J. L., Realpe, M., Panduro, A., Roman, S., & Fierro, N. A. (2015). Rethinking the immune properties of bilirubin in viral hepatitis: from bench to bedside. *Clinical & Translational Immunology*. 4(12), e54.
- (18) Brodersen (1979), In Grojean, S. (2002). Etude de la réponse neuronale dans un modèle d'asphyxie cérébrale chez le rat nouveau-né. Thèse de doctorat. Université Henri Poincaré..... Nancy 1, Ecole Doctorale "Biologie Santé Environnement", 319p.
- (19) Tenhunen, R., Marver, H. S., & Schmid, R. (1968). The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 61(2), 748.
- (20) Bigo, C. (2016). Nouveaux modulateurs pharmacologiques et nutritionnels du métabolisme de la bilirubine, un puissant antioxydant endogène. Thèse de doctorat. Université Laval. 257 p .
- (21) Cui, Y., König, J., Leier, I., Buchholz, U., & Keppler, D. (2001). Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *Journal of Biological Chemistry*, 276(13), 9626-9630.
- (22) Kamisako, T., Kobayashi, Y., Takeuchi, K., Ishihara, T., Higuchi, K., Tanaka, Y., ... & Adachi, Y. (2000). Recent advances in bilirubin metabolism research: the molecular mechanism of hepatocyte bilirubin transport and its clinical relevance. *Journal of gastroenterology*, 35(9), 659-664.
- (23) MAGHAT, M. A. (2019). MALADIE DE GILBERT CHEZ L'ENFANT. Thèse de doctorat. Université Mohamed V. Rebat. 132 p .
- (24) Keppler, D., Leier, I., & Jedlitschky, G. (1997). Transport of glutathione conjugates and glucuronides by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Biological chemistry*, 378(8), 787-791.
- (25) Muñoz-Sánchez, J., & Cháñez-Cárdenas, M. E. (2014). A review on heme oxygenase-2: focus on cellular protection and oxygen response. *Oxidative medicine and cellular longevity*,
- (26) Maines, M.D. (2005). New insights into biliverdin reductase functions: linking heme metabolism to cell signaling. *Physiology*. 20(6): 382-389.
- (27) Zucker, S. D., Goessling, W., & Hoppin, A. G. (1999). Unconjugated bilirubin exhibits spontaneous diffusion through model lipid bilayers and native hepatocyte membranes. *Journal of Biological Chemistry*. 274(16) : 10852-10862.
- (28) Levitt, D.G. and Levitt M.D. (2014). Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clinical and experimental gastroenterology*. 7: p. 307.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (29) Tanaka, Y., Kobayashi, Y., Gabazza, E. C., Higuchi, K., Kamisako, T., Kuroda, M., ... & Adachi, Y. (2002). Increased renal expression of bilirubin glucuronide transporters in a rat model of obstructive jaundice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 282(4), G656-G662.
- (30) Vitek, L. (2012). The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Frontiers in pharmacology*. 3, 55.
- (31) Hansen, T. W. R. (2010). Core concepts: bilirubin metabolism. *NeoReviews*, 11(6), e316-e322.
- (32) Wennberg, R. P., Ahlfors, C. E., Bhutani, V. K., Johnson, L. H., & Shapiro, S. M. (2006). Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*, 117(2), 474-485.
- (33) Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends Mol Med* 2004;10: 65–70.
- (34) McCandless, D. W. (2011). History of Bilirubin. In *Kernicterus* (pp. 11-17). Humana Press, Totowa, NJ.
- (35) Stocker, R., Yamamoto, Y., McDonagh, A. F., Glazer, A. N., & Ames, B. N. (1987). Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235(4792), 1043-1046.
- (36) Alessio Nocentini, Alessandro Bonardi, Simone Pratesi, Paola Gratteri, Carlo Dani and Claudiu T. Supuran (2022). Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37:1, 487-501, DOI: 10.1080/14756366.2021.2020773
- (37) Kirkby, K.A.; Adin, C.A. (2006) in Adin, C.A. Bilirubin as a Therapeutic Molecule: Challenges and Opportunities. *Antioxidants* 2021, 10, 1536. <https://doi.org/10.3390/antiox10101536>
- (38) Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies A, et al. (2018) in Soto Conti CP. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e18-e25.
- (39) Adin, C.A. Bilirubin as a Therapeutic Molecule: Challenges and Opportunities. *Antioxidants* 2021, 10, 1536. <https://doi.org/10.3390/antiox10101536>.
- (40) Čvorović J, Passamonti S. (2017) in Alessio Nocentini, Alessandro Bonardi, Simone Pratesi, Paola Gratteri, Carlo Dani and Claudiu T. Supuran (2022). Pharmaceutical strategies for preventing toxicity and promoting antioxidant and anti-inflammatory actions of bilirubin. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37:1, 487-501, DOI: 10.1080/14756366.2021.2020773
- (41) Thomas, D.T.; DelCimmuto, N.R.; Flack, K.D.; Stec, D.E.; Hinds, T.D., Jr. Reactive Oxygen Species (ROS) and Antioxidants as Immunomodulators in Exercise: Implications for Heme Oxygenase and Bilirubin. *Antioxidants* 2022, 11, 179. <https://doi.org/10.3390/antiox11020179>.
- (42) Hong, S., Gordon, D., Stec, D.E., Hinds, T.D. (2021). Bilirubin: A Ligand of the PPAR $\alpha$  Nuclear Receptor. In: Badr, M.Z. (eds) *Nuclear Receptors*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3->

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

030-78315-0\_17.

- (43) Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. (1987) in Justin F. Creeden, Darren M. Gordon, David E. Stec, and Terry D. Hinds, Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320: E191–E207, 2021, doi:10.1152/ajpendo.00405.2020.
- (44) Hinds TD Jr, Stec DE. Bilirubin, a cardiometabolic signaling molecule. *Hypertension* 72 : 788–795, 2018.[Erratum in *Hypertension* 72 : e95, 2018].doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11130.
- (45) O'Brien L, Hosick PA, John K, Stec DE, Hinds TD Jr. Biliverdin reductase isozymes in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 26: 212–220, 2015. doi:10.1016/j.tem.2015.02.001.
- (46) Weaver L, Hamoud AR, Stec DE, Hinds TD Jr. Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 314: G668–G676, 2018. doi:10.1152/ajpgi.00026.2018.
- (47) Justin F. Creeden, Darren M. Gordon, David E. Stec, and Terry D. Hinds, Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320: E191–E207, 2021, doi:10.1152/ajpendo.00405.2020.
- (48) SBAI, A. (2019). Ictère néonatal (Doctoral dissertation). Université Mohamed V, Faculté de médecine et de pharmacie RABAT. 154p.
- (49) ETTOUHAMI, S. (2016). Photothérapie et ictères néonatales. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V, Rabat, Faculté de médecine et Pharmacie. 194 p.
- (50) Stevenson, D. K., Fanaroff, A. A., Maisels, M. J., Young, B. W., Wong, R. J., Vreman, H. J., ... & Nakamura, H. (2001). Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*, 108(1), 31-39.
- (51) Elbaqqali, L. (2004). Les ictères néonataux à bilirubine non conjuguée expérience du service de pédiatrie au HASSAN II Fès : étude rétrospective du Janvier 2002 à Décembre 2003 (Doctoral dissertation, Thèse Doctorat Médecine Rabat 2005).
- (52) Narang, A., Gathwala, G., & Kumar, P. (1997). Neonatal jaundice: an analysis of 551 cases. *Indian pediatrics*, 34, 429-432.
- (53) Kaplan, M., & Hammerman, C. (2005). American Academy of Pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 90(6), F448-F449.
- (54) Ebbesen, F., Andersson, C., Verder, H., Grytter, C., Pedersen-Bjergaard, L., Petersen, J. R., & Schaarup, J. (2005). Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatrica*, 94(1), 59-64.
- (55) Schlumpf and maris. 2007. Clinical Implications of Perinatal Depression. *ObstetGynecolClin North Am.*711: 23p.
- (56) Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(5):F342-6.
- (57) Berkoud Naima, Ictère néonatal Mémoire de fin d'études 2017, Université Abou bekrBelkaid Etablissement hospitalier spécialisé Tlemcen Service de pédiatrie P 8-9
- (58) Amegan-Aho KH, Segbefia CI, Glover NDO, Ansa GA, AfaaTJ. (2019). Neonatal Jaundice: awareness, perception and preventive practices in expectant mothers. *Ghana Med J*.53(4):267-272
- (59) Mitra, Subhabrata; Rennie, Janet (2017). Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(12): 699–704.
- (60) ZahedPacha, Y., Alizadeh-Tabari, S., ZahedPacha, E. (2020). Étiologie et prise en charge thérapeutique de la jaunisse néonatale en Iran : revue systématique et méta-analyse. *Monde J Pediatr*.16 : 480–493.
- (61) Kramer LI. (1969). Advancement of dermal icterus in jaundiced newborn. *Am J Dis Child*. 118: 454-458.
- (62) Ramesh Agrawal; Rajiv Aggarwal; Ashok K. Deorari; Vinod K. Paul (2001). Jaundice in the Newborn. ,68(10) :977–980
- (63) Althomali R, Aloqayli R, Alyafi B, Nono A, Alkhalaf S, AljomailanA.(2018). Neonatal jaundice causes and management. *Int J Community Med Public Health* .5:4992-6.
- (64) Bosschaart N, Kok JH, Newsum AM, Ouweneel DM, Mentink R, van Leeuwen TG.(2012). Limitations and opportunities of transcutaneous bilirubin measurements. *Pediatrics*.129:689-94.
- (65) Murray NA, Roberts IA.(2007).Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.;92:83-8.
- (66) Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2012;32:660-4.
- (67) Vajro, P., Couturier, M., Lemonnier, F., & Odievre, M. (1986). Effects of postoperative cholestyramine and phenobarbital administration on bile flow restoration in infants with extrahepatic biliary atresia. *Journal of pediatric surgery*. 21(4), 362-365.
- (68) M Di Maio; L Langevin (1998). Prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme en maternité. 5(10), 0–1161
- (69) Boudjadja, I., Mezoued, H., & Bouhai, A. E. (2001). Intérêt Immunologique du test de COOMBS dans l'incompatibilité Rhésus foeto-: maternelle .(Doctoral dissertation, Université de jijel).
- (70) Elleuch, H., Mnif, H., Sellami, S., Rekik, H., & Gargouri, J. (2005). Test de coombs direct: étude comparative de la sensibilité entre la technique en gel diamed et la technique en tube. *JIM Sfax*.1005, 27-29.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (71) ESSGUIRI N.(2015).Activités de laboratoire d'immuno-hémo-receveur au sein de Centre Région de transfusion sanguine de Fés (CRTS). Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculte Des Sciences Et Techniques – FesDépartement Des Sciences De La Vie.28p.
- (72) Tasseau, A., & Rigourd, V. (2004). Anémie néonatale précoce: orientation diagnostique. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 4(17), 198-203.
- (73) Lokeshwar, M. R., Singhal, T., & Shah, N. (2003). Anemia in the newborn. *The Indian Journal of Pediatrics*. 70(11), 893-902.
- (74) EL-YAHYAOUY, I. (2018). Les anomalies hématologiques chez le nouveau-né à terme (Doctoral dissertation). Université Mohammed V RABAT, Faculte de pharmacie. 151p.
- (75) DIALLO, P. C. O. (2010). Intérêt de la «C-REACTIVE PROTEIN»(CRP) dans le diagnostic des infections bactériennes néonatales au CHU-GABRIEL TOURE. République du MALI.
- (76) Chemsî, M., & Benomar, S. (2015). Infections bactériennes néonatales précoces. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 28(1), 29-37.
- (77) Le Doare K, Heath PT. (2013). An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* .31(4):7–12.
- (78) Glusko-Charlet, A.; Fontaine, C.; Raucy, M.; Barcat, L.; Lahana, A.; Erhani, R.; Poirie, G.; Kongolo, G.; Diouf, M.; Leke, A.; Gondry, J.; Tourneux, P. (2017). Critères cliniques en faveur d'un portage de germe pathogène chez le nouveau-né à terme suspect d'infection néonatale bactérienne précoce. *Archives de Pédiatrie*.24(10), 934–941.
- (79) F. Amri; R. Fatnassi; S. Negra; S. Khammari (2008). Prise en charge du nouveau-né prématuré. , 21(5-6), 227–231
- (80) ABO, F. M. D. L. S. (1996). Etude de l'incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO à Cotonou: à propos de 16 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 43(11).
- (81) Lehlîmi, M., El Korchi, Z., Chemsî, M., Badre, A., Habzi, A., & Benomar, S. (2020). L'incompatibilité foeto- maternelle dans le système ABO. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*.33(3), 151-157.
- (82) Firouzi M, Yazdanmehr R, Eliasy H, Birjandi M, Goudarzi A, AlmasianM.(2018). The prevalence of the ABO hemolytic disease of the newborn and its complications in an Iranian population. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 8(1):37—47.
- (83) Freedman D, Deicken R, Kegeles LS, Vinogradov S, Bao Y, Brown AS.(2011). Maternal-fetal blood incompatibility and neuromorphologic anomalies in schizophrenia: Preliminary findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.35(6):1525-9
- (84) Chemsî, M., Badre, A., Aitouahmane, S., Lehlîmi, M., Habzi, A., & Benomar, S. (2021). Place des immunoglobulines polyvalents intraveineuses dans la prise en charge de l'ictère néonatal par incompatibilité foeto- maternelle rhésus 1. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 34(1) : 36-43.
- (85) Giannattasio, A., Ranucci, G., & Raimondi, F. (2015, December). Prolonged neonatal jaundice.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

In Italian Journal of Pediatrics (Vol. 41, No. 2, pp. 1-1). BioMed Central.

- (86) Unachak, K., & Dejkhamron, P. (2004). Primary congenital hypothyroidism: clinical characteristics and etiological study. *JOURNAL-MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*.87(6) : 612-617..
- (87) LABRUNE, P. (1996). Maladie de Gilbert et maladie de Crigler-Najjar. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 3(2) : 121-7.
- (88) Roy-Chowdhury, J., Roy-Chowdhury, N., & Wang, X. (2018). Gilbert syndrome and unconjugated hyperbilirubinemia due to bilirubin overproduction. *UpToDate*. Waltham, MA:UpToDate.
- (89) Fevery, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*. 28(5) :592-605.
- (90) ANAGONOUKPE, M. A. (2016). Corrélation entre la bilirubinémie et la CRP chez les nouveau-nés ictériques à la Polyclinique Coopérative de Santé d'Abomey-Calavi. *EPAC/UAC*.
- (91) Kumral, A., Ozkan, H., Duman, N., Yesilirmak, D. C., Islekel, H., & Ozalp, Y. (2009). Breast milk jaundice correlates with high levels of epidermal growth factor. *Pediatricresearch*. 66(2) : 218-221.
- (92) Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. (2022). Génétique de l'hypothyroïdie congénitale. *médecine/sciences*.38(3) : 263-273.
- (93) Houlier, M., Dusser, P., Keslick, A., & Le Gouëz, M. (2013). *Naître.Medicine et enfance*. 192-199.
- (94) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA. (2004).Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 114:297-316.
- (95) Rennie J., Burman-Roy S., Murphy M.S. (2010).Neonatal jaundice : summary of NICE guidance.*BMJ*.340:c2409.
- (96) Patra K., Storfer-Isser A., Siner B. et al. (2004). Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J. Pediatr*.144:626-31.
- (97) Monpoux F., Dageville C., Maillotte A.M. et al.(2009).Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par alloimmunisation érythrocytaire. *Arch. Pédiatr*.16 : 1289-94.
- (98) Hulzebos C.V., Van Imhoff D.E., Bos A.F. et al.(2008).Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*,93 :F384-8.
- (99) GABILAN J.C. : « Traitement pharmacologique de l'ictère d'un nouveau-né. Un nouvel essor », *Arch Pédiatr.*, 1998 ; 5 : 1274-8.
- (100) Chawla D., Parmar V. : « Phenobarbitone for prevention and treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in preterm neonates : a systematic review and meta-analysis », *Indian*

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Pediatr.,2010; 47 : 401-7.
- (101) Cuperus F.J., Iemhoff A.A., Van Der Wulp M. et al. : «Acceleration of the gastrointestinal transit by polyethylene glycoleffectively treats unconjugated hyperbilirubinaemia in Gunnrats », Gut, 2010 ; 59 : 373-80.
- (102) Hafkamp A.M., Nelisse-Haak R., Sinaasappel M. et al. : «Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia inCrigler-Najjar disease : a randomized controlled trial », Pediatr.Res., 2007 ;62 : 725-30.
- (103) Houlier, M., Dusser, P., Keslick, A., Le Gouëz, M., Marsaud, C., & Labrune, P. (2013). Diagnostic et prise en charge de l'ictère à bilirubine libre. Médecine & enfance, 33(6), 192-198.
- (104) BhutaniVK.(2011). Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Phototherapy to preventsevere neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 128(4):e1046-52.
- (105) Yetman RJ, Parks DK, Huseby V, Mistry K, Garcia J.(1998). Rebound bilirubin levels in infants receiving phototherapy.JPediatr. 133(5):705-7.
- (106) Bhutani VK, Johnson L, SivieriEM.(1999).Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 103(1):6-14.
- (107) (Site 1) : <https://www.farla-medical.com/fr/metres-de-bilirubine/3298-bilimetre-drager-jm-105.html>
- (108) ( Site 2) : <https://newborncare.natus.com/fr-fr/produits-et-services/soins-neonatals/gestion-de-lichtere/neoblue-compact-led-phototherapy-system>
- (109) Direct and indirect antiglobulin (Coombs) testing<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F100639>
- (110) Muchowski KE.(2014) Évaluation et traitement du nouveau-né.Hyperbilirubinémie. Suis Fam Phys. 2014;89(11):873–8.
- (111) Virginia A, Moyer, MD, MPH, chul Ahn, PhD, Stephanie Sneed, BS.Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundiceArch of pédiatr & adolescent.Med 2000;154(4): 391-394 .
- (112) BrownLP, Arnold L, AllisonDet al. Incidenceandpattern of jaundice in healthy breast-fed infants during the first month of life. NursRes1993 ; 42 : 106-110.
- (113) Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. Le syndrome clinique de dysfonctionnement neurologique induit par la bilirubine. SeminFetalNeonatal Med. 2015;20(1):6–13. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2014.12.008>.
- (114) Gale R, Seidman DS, Stenenson SK. Hyperbilirubinémie et congéprécoce. J Perinatol. 2001;21:40–3. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200487>.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (115) Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S. Évaluation des facteurs de risque de développement d'une hyperbilirubinémie sévère chez les nourrissons à terme et proches du terme en Turquie. *Pak J Med Sci.*2014;30(5):1113. <https://doi.org/10.12669/pjms.305.5080>
- (116) Sous-comité de l'Académie américaine de pédiatrie Hyperbilirubinémie. sur Prise en charge de l'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né de 35 semaines ou plus de gestation. *Pédiatrie* 2004; 114: 297
- (117) Erdevi O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, et al. Le registre en ligne turque de la jaunisse néonatale: une analyse nationale des causes profondes. *PloS un* 2018; 13: e0193108.
- (118) RezzanEzgiEkin et al. Évaluation rétrospective des cas néonataux à terme avec hyperbilirubinémie indirecte. *Est J Med* 27(2): 297-298, 2022 DOI:10.5505/ejm.2022.27870.
- (119) Phuapradit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie néonatale. *Med Assoc Thai* 1993; 76: 424-428.
- (120) Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, DarmstadtGL, et al. Incidence et facteurs de risque de jaunisse néonatale chez les nouveau-nés dans le sud du Népal. *Trop Med Santé Int.* 2013;18(11):1317–28. <https://doi.org/10.1111/tmi.12189>.
- (121) Epee P (2015). Ictère néonatale : Aspects épidémiologiques, étiologiques et pronostiques immédiats chez le nouveau-né à terme. Mémoire de fin de Spécialisation. Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I.
- (122) Ding G, Zhang S, Yao D, et al. (2001). Une enquête épidémiologique sur la jaunisse néonatale en Chine. *Chin Med J* 114: 344-347.
- (123) Egube BA, Ofili AN, Isara AR, et al. (2013). Ictère néonatal et sa prise en charge : connaissances, attitudes et pratiques chez les femmes enceintes fréquentant la clinique prénatale de l'hôpital universitaire de l'université du Bénin, Benin City, Nigeria. *Pratique J Clin Niger* 16: 188-194.
- (124) Sadate Najib K, Saki F, Hemmali F, Inaloo S. (2013). Facteurs de risque d'incidence et causes de l'hyperbilirubinémie néonatale sévère dans le sud de l'Iran (province du Fars). *Croissant-Rouge iranien Med J* 15: 260-263.
- (125) Anonyme. Consulté le 11/07/2022 20h15: [www.doctissimo.fr/html/sante/bebe/jaunisse\\_nouv\\_ne.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/bebe/jaunisse_nouv_ne.htm).
- (126) Chaviniéj., Brossard, Y. 1995. Les incompatibilités sanguines 25 ans après 10<sup>ème</sup> journée des techniques avancées en gynécologie- obstétrique, périnatalogie, PMA. Fort-de-France: p. 669-692.
- (127) Laugier, J., Gold, F. 1991. Abrégé de Néonatalogie. 3<sup>ème</sup> édition Paris Masson. 58:19p.
- (128) Comité du protocole de l'Académie de médecine de l'allaitement. Protocole clinique ABM #22 : lignes directrices pour la prise en charge de la jaunisse chez le nourrisson allaité égal ou supérieur à 35 semaines de gestation. *Allaiter Méd.* 2010;5:87–93. <https://doi.org/10.1089/bfm.2010.9994>
- (129) Ebbesen F, Hémoglobines BN. Jaunisse chez le nouveau-né [cité en septembre 2020]. Disponible

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

auprès de : [sharpcarettesting.org](http://sharpcarettesting.org).

- (130) Raju TN. Physiologie du développement de la prématurité tardive et modérée. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:126–31. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.010>
- (131) Watchko JF. Neurotoxicité induite par la bilirubine chez le nouveau-né prématuré. *Clin Perinatol.* 2016;43:297–311. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.007>
- (132) Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M. Bilirubine non liée et trouble du spectre de la neuropathie auditive chez les nourrissons peu prématurés et à terme atteints d'ictère sévère. *J Pédiatre.* 2016;173:84–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.024>
- (133) Brits H, Adendorff J, Huisamen D, Beukes D, Botha K, Herbst H, et al. La prévalence de la jaunisse néonatale et des facteurs de risque chez les nouveau-nés à terme en bonne santé à l'hôpital national du district de Bloemfontein. *Afr J Soins de santé primaires Fam Med.* 2018;10(1):1–6. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v10i1.1582>
- (134) WHO. Definitions and recommendations. International statistical classification of diseases (9<sup>th</sup> revision Vol 1) Geneva: WHO 1979.
- (135) Linn S, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985. 1985;75(4)(770-774).
- (136) Tioseco JA, Aly H, Milner J, Patel K, El-Mohandes AA. Le sexe affecte-t-il l'hyperbilirubinémie néonatale chez les nourrissons de faible poids à la naissance ? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(2):171–4. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000154961.37833.79>
- (137) Mutombo AK, Mukuku O, Kabulo BK, Mutombo AM, Ngeleka AM, Mutombo JD, et al. Pathological jaundice of the newborn at Bonzola Mbuji-Mayi hospital, Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med J* 2014;19:302.
- (138) Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health* 2013;18(11):1317-28.
- (139) Labrune P. Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Arch Pediatr* 1998; 5:1162-1167.
- (140) Laineya E, Boiriea M, Fenneteau O. Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques. Elsevier Masson 2009.
- (141) Arzac M. Le nouveau-né infecté : quelle place pour quel marqueur biologique ? *Spectra biologie* 2007;n° 161.
- (142) Tairan H. (2009) Les ictères néonataux : l'expérience du CHU Mohamed VI. Thèse Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech. 2009. 132p
- (143) Poissonnier MH, Soulié JC, Maynier M, et al. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. *Encycl Méd Chir, Elsevier* 1998; Pédiatrie(4-002-R-25, 12p.
- (144) Société Française de néonatalogie. Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35SA.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

2006.

- (145) Vazzalwar R., Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late onset sepsis in pre-term very low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25(6):397-402.
- (146) Houmich TB (2017). Ictère néonatal au CHU Mohammed VI : Ou en sommes-nous ? Faculté de Médecine et de Pharmacie-Marrakech., Thèse de doctorat en médecine
- (147) Vos GH, Adhikari M, Coovadia HM (1981). Une étude de l'incompatibilité ABO et de la jaunisse néonatale chez le nouveau-né noir sud-africain. *Transfusion* 21:744-749.
- (148) Madan A, Mac Mohan JR, Stevenson DK. Hyperbilirubinémie néonatale. Dans : Taeush HW, Ballard RA, Gleason CA, éditeurs. *Les maladies d'Avery du nouveau-né*. Édts: 8e éd. Philadelphie: WB Saunders; 2005. pp 1226–56. <https://doi.org/10.1016/B978-072169347-7.50081-0>
- (149) Shilongo SN, Mukesi M, Gonzo M, Moyo SR. Prévalence des résultats critiques de bilirubine chez les patients néonataux à Windhoek, Namibie. *SM J Fam Méd*. 2017;1(1):1001.
- (150) Woodgate P, Jardine LA. Ictère néonatal : photothérapie. *BMJ Clin Evid*. 2015.
- (151) Murki S, Kulmar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol* 2011;35:175–84.
- (152) Diamond LK. Historic perspective on exchange transfusion. *Vox Sang* 1983;45:333–5.
- (153) Roberts IAG. The changing face of haemolytic disease of the newborn. *Early Hum Dev* 2008;84:512–23.
- (154) Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: post-natal management associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonat Med* 2008;13:265–71.
- (155) Owaymir ADA, Aseeri RMA, Albariqi MAA, Alalyani MS, Almansaf JAA, Albalwi ABK, et al. Un aperçu du diagnostic et de la gestion de l'ictère néonatal. *Cambre. Pharm. Pratique*. 2021;12(2):99-102 .

# **ANNEXES**

## ANNEXE 01



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem-**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Biologie**

**Annexe 01 : Fiche d'exploitation**

**❖ Les coordonnées de nv-né :**

N ° de dossier : ..... Motif d'hospitalisation : .....

Age admission : ..... Age apparition : .....

Age gestationnelle : .....

Sexe : ..... Poids : .....

Allaitement : .....

Groupage ABO / Rhésus : .....

**❖ Les coordonnées de la mère :**

Age : ..... Groupage ABO/ Rhésus : .....

Mode d'accouchement : ..... Gestité : .....

Parité : .....

➤ **Examen paraclinique :**

- **CRP (mg/l)**
- Tcd : + / -
- **BT (mg/l)**
- **BD (mg/l)**
- **FNS :**
  - GB(10<sup>9</sup>/l).....
  - PLT (10<sup>9</sup> /l) .....
  - HT (%) .....
  - GR (10<sup>12</sup>/l) .....
  - HB (g/dl).....

❖ **Etiologie d'ictère :**

.....

.....

❖ **Traitement reçu :**

- ATB :.....
- Transfusion sanguin :.....
- Exsanguino-transfusion :.....
- Photothérapie :
  - Conventionnelle :.....
  - Intensive :.....

# ANNEXE 02



BIOLABO  
www.biolabo.fr

FABRICANT :  
BIOLABO SAS,  
Les Hautes Rives  
02160, Maizy, France

## BILIRUBINE TOTALE ET DIRECTE

### Méthode Acide sulfanilique

Réactifs pour le dosage quantitatif de la bilirubine totale (accélérateur : DMSO) et directe dans le plasma ou le sérum humains

REF 80403B :	R1 1 x 200 mL	Bilirubine Totale
	R2 1 x 200 mL	Bilirubine Directe
	R3 1 x 40 mL	Solution Nitrite
REF 80443B :	R1 2 x 200 mL	Bilirubine Totale
	R3 1 x 40 mL	Solution Nitrite
REF 80553B :	R2 2 x 200 mL	Bilirubine Directe
	R3 1 x 40 mL	Solution Nitrite

CODE CNQ : PJ

#### SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES

Tel : (33) 03 23 25 15 50

Fax : (33) 03 23 25 25 26

IVD USAGE IN VITRO

#### INTERET CLINIQUE (1) (6)

Au moins quatre sortes de bilirubines coexistent dans le sérum : la bilirubine directe (BD) correspond à la bilirubine dite mono et di-conjuguée ( $\beta$  et  $\gamma$  Bilirubine) ainsi qu'à la fraction  $\delta$  qui est liée très fortement à l'albumine ; la bilirubine  $\alpha$ , non conjuguée ou bilirubine indirecte, qui est transportée par l'albumine. La bilirubine totale (BT) est la somme de ces différentes formes.

On distingue les ictères où prédomine la bilirubine indirecte (ictères hémolytiques, maladie de Biermer, Thalassémie...etc) des ictères où prédomine la bilirubine directe (obstruction des voies biliaires extra ou intra-hépatiques, hépatites virales...etc). Enfin, les ictères où les deux formes de bilirubine sont présentes sans prédominance (cirrhoses, maladie de Dubin-Johnson).

#### PRINCIPE (4) (5)

Réaction entre la bilirubine et l'acide sulfanilique diazoté qui conduit à un composé, l'azobilirubine, coloré en milieu très acide ou basique.

Principe de Malloy-Evelyn modifié par Waite's et al : en solution aqueuse, seule la BD réagit. Pour doser la BT il est nécessaire de rompre la liaison entre la bilirubine indirecte et l'albumine. Cette étape est réalisée par l'addition de diméthyl sulfoxyde (DMSO).

L'absorbance de l'azobilirubine ainsi produite est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à 550 nm (530-580).

#### REACTIFS

##### flacon R1 BILIRUBINE TOTALE

Acide sulfanilique 30 mmol/L  
DMSO 7 mol/L  
Acide chlorhydrique 130 mmol/L

##### flacon R2 BILIRUBINE DIRECTE

Acide sulfanilique 30 mmol/L  
Acide chlorhydrique 130 mmol/L

##### flacon R3 SOLUTION NITRITE

Nitrite de sodium 0,74 mmol/L

#### PRECAUTIONS

Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro.

- Vérifier l'intégrité des réactifs avant leur utilisation.
- Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunettes).
- Ne pas pipeter avec la bouche.
- En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
- La fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.
- Elimination des déchets : respecter la législation en vigueur.

Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux. Respecter la législation en vigueur.

#### PREPARATION DES REACTIFS

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

Pour les séries importantes ou pour utilisation sur automate, il est possible de préparer un réactif de travail en respectant les proportions suivantes : R1 ou R2 (20 volumes) + R3 (1 volume).

#### STABILITE ET CONSERVATION

Stocker à 2-8°C dans le flacon d'origine bien bouché et à l'abri de la lumière.

- Les réactifs (flacon R1, R2, R3) sont stables en l'absence de contamination jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette, s'ils sont utilisés et conservés dans les conditions préconisées.
- Le réactif de travail BT est stable 2 jours à 2-8°C.
- Le réactif de travail BD est stable 7 jours à 2-8°C.

Ne pas utiliser les réactifs s'il sont troubles ou si Abs. > 0.100 à 550 nm. Ne pas utiliser les réactifs de travail après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.

#### PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (2) (7)

Sérum ou plasma (non hémolysés).

La bilirubine est photolabile. Stocker le spécimen à l'abri de la lumière.

- Stabilité dans le spécimen : 4 à 7 jours à 2-8°C.  
2 jours à température ambiante.

Spécimens pédiatriques ou ictériques : voir § MODE OPERATOIRE.

#### INTERFERENCES (3)

Hémoglobine : sous-évaluation à partir d'une concentration de 100  $\mu$ mol/L (1,6 g/L) d'hémoglobine.

Turbidité : Pas d'interférence significative pour la BT.  
Pas d'interférence significative pour la BD jusqu'à une concentration de triglycérides équivalente à 4,6 mmol/L.

La réaction de formation de la diazobilirubine est sensible aux variations de température et doit être menée à température constante. Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

#### REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Equipement de base du laboratoire d'analyses médicales.
2. Sérums de contrôle normaux et pathologiques

#### CALIBRATION (8)

Utiliser le facteur expérimental indiqué au § CALCUL ou un calibrant raccordé sur une solution ou une méthode de référence, BIOLABO Multicalibrator REF 95015B traçable sur SRM 916a.

La fréquence de calibration dépend des performances de l'analyseur et des conditions de conservation du réactif.

Il est recommandé de calibrer à nouveau dans les cas suivants :

1. Changement du lot de réactif.
2. Après opérations de maintenance sur l'analyseur.
3. Les valeurs de contrôle obtenues sortent des limites de confiance indiquées, même après utilisation d'un deuxième flacon de sérum de contrôle fraîchement reconstitué.

Fabricant Date de péremption IVD Usage "in vitro" Température de conservation Référence Produit Consulter la notice Numéro de lot Conserved à l'abri de la lumière Suffisant pour diluer avec

Made in France

Dernière version : www.biolabo.fr

Version : 26/07/2011

## Suite ANNEXE (2)

### CONTRÔLE DE QUALITE

CODE CNQ : PJ

- BIOLABO EXATROL-N Taux I [REF] 95010B.
- BIOLABO EXATROL-P Taux II [REF] 95011B.
- BIOLABO PAEDIATRIC CONTROL (valeurs pédiatriques) [REF] 95403B
- Tout autre sérum de contrôle titré pour cette méthode et pour le mode opératoire sélectionné.
- Programme externe de contrôle de la qualité.

Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
- Au moins un contrôle par 24 heures.
- Changement de flacon de réactif.

Après opération de maintenance sur l'analyseur.

Lorsqu'une valeur de contrôle se trouve en dehors des limites de confiance indiquées, appliquer les actions suivantes :

1. Répéter le test en utilisant le même contrôle.
2. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, préparer un sérum de contrôle fraîchement reconstitué et répéter le test.
3. Avec facteur : Vérifier les paramètres de l'analyse : longueur d'onde, température, volume spécimen/volume réactif, temps de mesure et facteur de calibration.
4. Utiliser un autre flacon de réactif et répéter le test.
5. Avec calibrant : Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, utiliser un autre calibrant ou un calibrant fraîchement reconstitué et répéter le test.
6. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, calibrer à nouveau en utilisant un autre flacon de réactif et répéter le test.
7. Si la valeur obtenue reste en dehors des limites, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

### INTERVALLES DE REFERENCE (2)

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

Adulte (et enfant > 5 jours)	Bilirubine totale		Bilirubine directe	
	mg/L	[µmol/L]	mg/L	[µmol/L]
> 5 jours-60 ans	3-12	[5-21]	< 2	[< 3.4]
60-90 ans	2-11	[3-19]	< 2	[< 3.4]
> 90 ans	2-9	[3-15]	< 2	[< 3.4]

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

### LIMITE DE LINEARITE

Mode opératoire n°1 : jusqu'à 200 mg/L (342 µmol/L).

Au-delà, ne pas diluer le spécimen : Mode opératoire n°2.

Mode opératoire n°2 : jusqu'à 1000 mg/L (1710 µmol/L)

Spécimen pédiatrique : Mode opératoire n°2

### PERFORMANCES (PROCEDURE N°1)

#### BILIRUBINE TOTALE

Intra-série N = 23	Taux normal		Taux élevé		Inter-série N = 20	Taux normal		Taux élevé				
	Moyenne mg/L	S.D. mg/L	C.V. %	Moyenne mg/L		S.D. mg/L	C.V. %	Moyenne mg/L	S.D. mg/L	C.V. %		
	6,83	0,201	2,94	41,33	1,039	2,52	6,7	0,219	3,27	38,49	0,684	1,19

#### BILIRUBINE DIRECTE

Intra-série N = 20	Taux moyen		Taux élevé		Inter-série N = 20	Taux moyen		Taux élevé				
	Moyenne mg/L	S.D. mg/L	C.V. %	Moyenne mg/L		S.D. mg/L	C.V. %	Moyenne mg/L	S.D. mg/L	C.V. %		
	11,54	0,224	1,94	27,9	0,148	0,53	10,88	0,284	2,6	27,36	0,899	3,3

Limite de détection : BT : environ 1,3 mg/L (2,2 µmol/L)

BD : environ 1,8 mg/L (3,1 µmol/L)

Sensibilité pour 1 mg/L : 8,8 mAbs à 550 nm.

Comparaison avec réactif du commerce :

$$BT : y = 1,0145 x + 0,0513 \quad r = 0,9976$$

$$BD : y = 1,0002 x - 0,0796 \quad r = 0,9972$$

ALPHADIAGNOSTIC PRODUCTION ALGERIE

www.alphadiagnosticdz.com  
alphadiagnosticpro@yahoo.com

TEL: +213:54882252

### MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)

Ramener les réactifs et spécimens à température ambiante.

#### Procédure n°1 :

Mesurer dans des tubes à essais:	BILIRUBINE TOTALE		BILIRUBINE DIRECTE	
	Blanc	Essai	Blanc	Essai
Réactif R1	1 mL	1 mL		
Réactif R2			1 mL	1 mL
Eau distillée	50 µL		50 µL	
Réactif R3 (Nitrite)		50 µL		50 µL
Mélanger				
Spécimen	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL

Bien mélanger et déclencher un chronomètre lors de l'addition du spécimen.  
Lire les absorbances à 550 nm (530-580) contre les blancs  
BT : lecture après ≥ 3 minutes à 37°C ou ≥ 5 minutes à température ambiante.  
BD : lecture à exactement 3 min. à 37°C ou 5 minutes à température ambiante.

#### Procédure n°2 : Spécimens pédiatriques ou ictériques

Mesurer dans des tubes à essais:	BILIRUBINE TOTALE		BILIRUBINE DIRECTE	
	Blanc	Essai	Blanc	Essai
Réactif R1	1 mL	1 mL		
Réactif R2			1 mL	1 mL
Eau distillée	50 µL		50 µL	
Réactif R3 (Nitrite)		50 µL		50 µL
Mélanger				
Spécimen	20 µL	20 µL	20 µL	20 µL

Bien mélanger et déclencher un chronomètre lors de l'addition du spécimen.  
Lire les absorbances à 550 nm (530-580) contre les blancs  
BT : lecture après ≥ 3 minutes à 37°C ou ≥ 5 minutes à température ambiante.  
BD : lecture à exactement 3 min. à 37°C ou 5 minutes à température ambiante.

#### Remarque :

1. Faire le zéro sur de l'eau distillée et bien égoutter la cuve. Lire d'abord tous les blancs d'une série puis tous les essais en vidant bien la cuve entre chaque tube, mais SANS RINCER A L'EAU pour éviter des stries pouvant fausser les absorbances lues.
2. Des procédures spécifiques sont disponibles pour les analyseurs automatiques. Contacter le service technique BIOLABO.

### CALCUL

#### Avec calibrant (Procédure n°1 uniquement) :

$$\text{Résultat} = \frac{\text{Abs}(\text{Essai} - \text{Blanc}) \text{ dosage}}{\text{Abs}(\text{Essai} - \text{Blanc}) \text{ calibrant}} \times \text{concentration du calibrant}$$

#### Avec facteur

$$\text{Procédure n°1 : } \begin{aligned} \text{mg/L} &= [\text{Abs. essai} - \text{Abs. Blanc}] \times 114^* \\ \mu\text{mol/L} &= [\text{Abs. essai} - \text{Abs. Blanc}] \times 195^* \end{aligned}$$

$$\text{Procédure n°2 : } \begin{aligned} \text{mg/L} &= [\text{Abs. essai} - \text{Abs. Blanc}] \times 530^* \\ \mu\text{mol/L} &= [\text{Abs. essai} - \text{Abs. Blanc}] \times 906^* \end{aligned}$$

\* Facteurs donnés à titre indicatif, variant légèrement suivant l'appareil utilisé et le lot de réactif. Les vérifier à l'aide d'un sérum de contrôle à taux élevé (Procédure n°1 : utiliser BIOLABO EXATROL-P, Procédure n°2 : utiliser BIOLABO PAEDIATRIC CONTROL).

### REFERENCES

- (1) TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 1133-1137.
- (2) Clinical Guide to Laboratory Test, 4<sup>th</sup> Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 172-177
- (3) YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical Laboratory Tests, 4<sup>th</sup> Ed. (1995) p.3-90 à 3-110
- (4) MALLOY H.T., EVELYN K., J Biol. Chem. (1937), 119, p.481-490
- (5) WALTERS M., GERARDE H, Microchem J (1970) 15, p.231-243
- (6) BERNARD S., Biochimie clinique, 2<sup>ème</sup> éd. Maloine, (1989), p.127-129 et p.280-282.
- (7) Henry R.J, Clin Chem : Principles and technics. Harper and Row, p.592 (1965)
- (8) SRM: Standard Reference Material ®

# ANNEXE 03



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

### INTRODUCTION

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

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

### INTRODUCTION & PRINCIPLES

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

### MATERIALS PROVIDED

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

### MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Plastic test tube.
- Isotonic buffered saline (pH 6.9).
- Applicator sticks.
- Centrifuge (100-1200 RCF for tube test).
- Timer.
- Incubator
- Anti-Human Globulin Reagent.
- White or transparent glass slide.

### SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

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

### PROCEDURE

#### A. DIRECT METHOD IN A TUBE AT ROOM TEMPERATURE

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

#### B. ANTIGLOBULIN INDIRECT METHOD for ANTI-D

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

#### C. SLIDE PROCEDURE

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

### READING THE RESULT

**POSITIVE:** If Agglutination appears.

**NEGATIVE:** If no agglutination is observed.

Use the below table to determine the blood group:

### PRECAUTIONS

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

### STORAGE CONDITIONS

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

### REAGENT PREPARATION

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

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

### Stability of the reactions

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

### PROCEDURE LIMITATION

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







### QUALITY CONTROL

The reactivity of all blood grouping reagents should be confirmed by testing known positive and negative red blood cells on each day of use. To confirm the specificity and sensitivity, blood grouping reagents and Anti-D should be tested with antigen-positive and antigen-negative red blood cells.

## Suite ANNEXE 03

### REFERENCES

1. BCSH Blood Transfusion Task Force. Guidelines for microplate techniques in liquid-phase blood grouping and antibody screening. Clin. Lab. Haem 1990: 12, 437-460.
2. Issitt P. D. Applied Blood Group Serology, 3rd ed. Miami: Montgomery Scientific, 1985.
3. Kholer G., Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity, 256, 495-497, 1975
4. Messeter L. et. al. Mouse monoclonal antibodies with anti-A, anti-B and anti-A,B specificities, some superior to human polyclonal ABO reagents, Vox Sang 46, 185-194, 1984
5. Race R.R. and Sanger R. Blood groups in man, 6th ed., Oxford: Blackwell Scientific, 1975.
6. Voak D. ET. al., Monoclonal anti-A and anti-B development as cost effective reagents. Med. Lab. Sci 39, 109-122. 1982.
7. Standards for Blood Banks d Transfusion Service. 11th Ed., Washington D.C., AABB 1984:25.
8. Widmann F.K.ed Technical Manual, 9th Ed., Wahington D.C.: AABB 1985:9.

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



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

## Annexe 4

Le test de Coombs direct (TCD) permet de mettre en évidence des anticorps ou des composants du complément à la surface des hématies. Il indique la sensibilisation *in vivo* des hématies qui est observée dans plusieurs circonstances :

- adsorption non spécifique d'anticorps (hypergammaglobulinémie, myélome) ;
- anticorps anti-érythrocytaires maternels chez le nouveau-né incompatible (maladie hémolytique du nouveau-né) ;
- autoanticorps anti-érythrocytaires fixés sur les hématies (anémies hémolytiques autoimmunes ou AHAI) ;
- anticorps immunoallergiques (anticorps ou complexes immuns induits par des médicaments) ;
- allo-anticorps d'origine post-transfusionnelle.

Le TCD ou test direct à l'antiglobuline (TDA) repose sur l'utilisation d'antiglobulines humaines spécifiques reconnaissant des immunoglobulines (Ig) ou des fractions du complément.

L'arrêté du 26 avril 2002 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale précise d'utiliser de façon simultanée et indépendante une antiglobuline anti-IgG et une antiglobuline anti-C3d ainsi que des réactifs témoins appropriés. La fraction C3d du complément est la fraction persistant sur les hématies demeurées intactes après le passage d'un anticorps fixant le complément (cas de l'IgM qui s'élué facilement).

Le TDA classique repose sur une technique d'agglutination en tube vis-à-vis d'hématies lavées. Il est aujourd'hui souvent remplacé par des techniques d'agglutination avec filtration en gel ou sur microbilles de verre. Celles-ci peuvent être automatisables et permettent d'éviter l'étape de lavage pouvant entraîner l'éluion de certains anticorps fixés et être à l'origine d'un TCD faussement négatif. Elles sont également plus sensibles puisque, pour les IgG, le seuil de détection est de 150 molécules par cellule. Il a été établi que les hématies de sujets normaux portent environ 50 molécules d'IgG par cellule.

D'autres antiglobulines spécifiques peuvent être utilisées, permettant de détecter d'autres Ig (IgA, IgM) ou d'autres fractions du complément. Des anticorps monoclonaux permettent également de déterminer les sous-classes des IgG et des IgA, ou le type de chaînes légères (m ou è). Ces tests sont utilisés en deuxième intention, dans un contexte évocateur avec un TCD classique négatif.

La spécificité des anticorps fixés à la surface des hématies peut être recherchée par le test à l'antiglobuline (ou test de Coombs indirect) mis en œuvre lors de la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). La RAI est réalisable avec le sérum du patient s'il contient des anticorps libres, sinon après éluion des anticorps fixés sur les hématies.

Il est à noter que la pratique systématique du TCD chez les donneurs de sang montre qu'environ 1 donneur sur 10 000 a un test positif dû à de vrais autoanticorps sur lesquels on peut éluer et identifier, identiques à ceux que l'on trouve dans les AHAI. La raison de l'innocuité de ces autoanticorps n'est pas connue.

### **Anémie hémolytique autoimmune (AHAI)**

L'anémie hémolytique autoimmune est définie par une anémie associée à la présence sur les hématies et/ou dans le plasma d'un autoanticorps dirigé contre un ou plusieurs antigènes érythrocytaires. Les hématies « sensibilisées » ont une durée de vie raccourcie. L'hémolyse peut être :

- intravasculaire (l'anticorps fixe et active le complément) ;
- et/ou tissulaire (les macrophages tissulaires reconnaissent et phagocytent les hématies recouvertes d'IgG ou de la fraction 3 du complément).

Les antigènes cibles des autoanticorps sont souvent des antigènes de grande fréquence (Rhésus), présents chez la plupart des sujets et rendant la transfusion peu efficace. Certains autoanticorps ont une spécificité plus restreinte, en particulier pour des antigènes du système Rhésus (exemple : auto-anti-e). La spécificité et la nature de l'autoanticorps peuvent varier au cours de l'évolution de la maladie. Connaître la spécificité de l'autoanticorps n'est pas indispensable, car cela ne conditionne pas la prise en charge thérapeutique du patient.

Les autoanticorps sont dits chauds ou froids selon que leur température optimale d'activité *in vitro* se situe à 37 °C ou à 4 °C (en réalité de 0 à 30 °C) :

- les autoanticorps chauds sont des IgG polyclonales ;
- les autoanticorps froids sont :
  - des IgM polyclonales ;
  - des IgM monoclonales pour la maladie de

Waldenström ;

- des IgG biphases (fixation à froid et hémolyse à chaud).

Les AHAI touchent des sujets de tout âge.

On distingue généralement les AHAI à anticorps chauds des AHAI à anticorps froids.

## AHAI à anticorps chauds

C'est la forme la plus fréquente (80 % des cas).

Le TCD est le plus souvent de type IgG seul (35 % des cas) ou de type mixte (IgG + complément : 45 % des cas).

Il est parfois de type complément seul (10 % des cas), rarement IgA + IgG (5 %) ou IgM + IgG + complément (5 %).

Sur le plan clinique, tous les intermédiaires sont possibles entre l'hémolyse aiguë intravasculaire et l'hémolyse chronique extra-vasculaire bien tolérée. Il existe des formes asymptomatiques découvertes fortuitement lors de l'exploration d'une anémie.

Elles sont idiopathiques dans plus de la moitié des cas. Les pathologies associées les plus fréquemment rencontrées sont :

- les hémopathies lymphoïdes ;
- les connectivites et autres affections dysimmunitaires ;
- les cancers.

Dans 70 % des cas, les crises hémolytiques sont sensibles à la corticothérapie qui peut induire la rémission. Le test de Coombs peut rester positif plusieurs mois.

La présence de C3d sans IgG (avec ou sans agglutinines froides) est souvent associée à une pathologie sous-jacente, volontiers maligne. Dans ce cas, la corticothérapie est peu active sur l'hémolyse.

Dans les formes secondaires, le traitement de l'affection sous-jacente est souvent efficace sur l'hémolyse.

## AHAI à anticorps froids

*In vitro*, les autoanticorps froids de type IgM sont responsables d'une agglutination spontanée des hématies sensibilisées, visible sur le frottis et parfois aussi macroscopiquement, sur le tube de sang anticoagulé. Cette autoagglutination est généralement réversible à 37 °C.

*In vivo*, les autoanticorps froids fixent le complément. L'hémolyse est déclenchée à une température inférieure à 30 °C.

### – AHAI avec agglutinines froides

On distingue deux formes.

- Forme chronique

C'est la forme la plus fréquente d'AHAI après celle à anticorps chauds. Dans 20 % des cas, elle est associée à une maladie de Waldenström et dans 10 % des cas, à un lymphome. Dans 70 % des cas, elle est idiopathique,

mais on observe des nodules lymphoïdes à la biopsie médullaire et l'évolution peut révéler une maladie de Waldenström ou un lymphome dans 15 % des cas.

Elle induit une hémolyse chronique associée à des phénomènes ischémiques des extrémités.

L'anticorps est une IgM de spécificité anti-I et le test de Coombs est positif de type complément.

Dans un tiers des cas, l'immunoélectrophorèse retrouve un pic monoclonal de nature IgM.

La corticothérapie est peu active sur l'hémolyse.

- Forme aiguë transitoire postinfectieuse

Elle est observée surtout après une pneumopathie atypique ou à *Mycoplasma pneumoniae*. Elle se rencontre aussi au cours des oreillons, de la varicelle, de la mononucléose infectieuse, de l'infection à CMV.

L'hémolysine est une IgM polyclonale de spécificité anti-I le plus souvent, parfois anti-i.

Le test de Coombs est positif de type complément.

Cette affection guérit spontanément, généralement sans séquelles.

### – Hémoglobinurie paroxystique aiguë à frigore

Elle est rare, survient surtout chez l'enfant et semble liée à une infection virale (rougeole, varicelle, oreillons).

L'anticorps responsable est l'hémolysine biphasique de Donath et Lansteiner qui se lie à froid (température < 15 °C) et fixe le complément, mais dont l'activité hémolytique se manifeste à 37 °C. La spécificité de cet anticorps de type IgG est dirigée contre le système de groupe sanguin P.

Le test de Coombs est positif de type complément ou IgG + complément.

## Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse

L'hémolyse est déclenchée par la prise d'un médicament déjà consommé antérieurement. Les médicaments responsables sont nombreux :  $\beta$ -lactamines, rifampicine, sulfamides, phénacétine, quinine, diclofénac, ibuprofène, furosémide, chlorpromazine, oxaliplatine.

Les hémolyses immunoallergiques d'origine médicamenteuses peuvent relever de deux mécanismes :

- formation de complexes immuns anticorps-médicament et absorption à la surface des hématies. L'anticorps est une IgM responsable d'une hémolyse intravasculaire et du TCD positif de type C3d ;
- fixation du médicament sur l'hématie comme un

haptène. L'anticorps est une IgG qui n'agit sur les hématies qu'en présence du médicament.

Dans certains cas (diclofénac), le médicament induit la formation de néo-antigène sur les hématies qui stimulent la production à la fois d'autoanticorps et d'anticorps médicament-dépendants.

### **Maladie hémolytique du nouveau-né**

Le TCD est pratiqué pour démontrer la sensibilisation des hématies du nouveau-né par les allo-anticorps d'origine maternelle, de nature IgG, passant la barrière placentaire.

Le TCD chez le nouveau-né doit être effectué au moindre doute de maladie hémolytique (immunisation maternelle connue, anémie, ictère...).

Si le TCD est positif et si l'allo-immunisation maternelle n'est pas connue avant l'accouchement, une recherche d'agglutinines irrégulières doit être effectuée chez la mère. Si la recherche est négative vis-à-vis du panel d'hématies-tests, il est nécessaire d'utiliser comme hématies-réactifs les hématies de l'enfant ou du père (sous réserve de la compatibilité ABO), qui contiennent obligatoirement l'antigène ayant provoqué l'immunisation, pour rechercher une immunisation vis-à-vis d'un antigène de faible fréquence (antigène « privé »).

Il est également possible de mettre en évidence les anticorps maternels à partir du sang de l'enfant, soit dans le sérum, soit après élution des hématies.

Au cours de la maladie hémolytique par incompatibilité ABO (survient en pratique si la mère est de groupe O), le TCD est souvent négatif, la fréquence des réactions positives ne dépassant pas 20 %. C'est l'élution par la chaleur des anticorps de nature IgG de spécificité anti-A

(ou anti-B) « immuns » fixés sur les hématies qui constitue alors la meilleure méthode pour mettre en évidence les anticorps responsables de l'hémolyse.


### **Réactions transfusionnelles**

Le TCD est pratiqué pour démontrer l'origine immunologique de l'accident hémolytique. Les globules rouges du donneur sont reconnus par des allo-anticorps spécifiques présents dans le sérum du malade. Le TCD, suivi de l'élution et de l'identification des anticorps, permettra de mettre en évidence les anticorps responsables de l'hémolyse.

### **Exploration biologique d'autres maladies autoimmunes**

Le TCD est pratiqué en particulier dans le lupus érythémateux disséminé. Au cours de cette pathologie, le TCD est généralement de type complément, du fait de la présence de complexes immuns fixés sur le récepteur C3d des hématies.

#### **Agglutinines froides**

 Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (*Journal Officiel* du 4 mai 2002 ; pp. 8375-8382).

Janot C.

Immuno-hématologie et groupes sanguins. Les anémies hémolytiques auto-immunes.

Bioforma - Cahiers de Formation Biologie médicale 2002 ; N° 26 : 123-135.

Rochant H.

Anémies hémolytiques auto-immunes.

Rev Prat 2001 ; 51 : 1534-1541.

Sébahoun G, Tubiana N.

Anémies hémolytiques auto-immunes.

In : Sébahoun G.

Hématologie clinique et biologique. - 2<sup>e</sup> édition.

Rueil-Malmaison : Arnette, 2000 ; pp. 77-81.

# Annexe 5

COD 31011 50 tests	COD 31012 150 tests	COD 31107 50 tests
CONSERVER A 2-8°C		
Réactifs pour la détermination de la PCR A utiliser uniquement <i>in vitro</i> dans les laboratoires clinique		

C-REACTIVE PROTEIN  
(CRP) - SLIDE



**BioSystems**  
REAGENTS & INSTRUMENTS

PROTEINE C-REACTIVE  
(PCR)  
LATEX

## PRINCIPE DE LA METHODE

La protéine C-réactive (PCR) sérique à 6 mg/L ou des concentrations supérieures provoque une agglutination des particules de latex recouvertes de l'anti-protéine C-réactive<sup>1,2</sup>.

## CONTENU

	COD 31011	COD 31012	COD 31107
A. Réactif	1 x 3 mL	1 x 8 mL	1 x 3 mL
C- Contrôle Négatif	1 x 1 mL	1 x 1 mL	-
C+ Contrôle Positif	1 x 1 mL	1 x 1 mL	-
Cartes tests	3	6	-
Bâtonnets jetables	1 x 50	1 x 150	-

## COMPOSITION

A. Réactif : suspension de particules de latex sensibilisées avec anti-protéine C-réactive, azide de sodium 0,95 g/L, tampon borate 100 mmol/L, pH 8,2.

C-. Contrôle Négatif: Sérum contenant moins de 6 mg/L.

C+. Contrôle Positif: Sérum humain contenant plus de 6 mg/L.

Tous les composants d'origine humaine utilisés pour la préparation des contrôles positif et négatif sont négatifs pour l'antigène HBs et pour les anticorps anti-HCV et anti-HIV. Cependant, les étalons et les contrôles doivent être traités avec précaution comme potentiellement infectieux.

Cartes tests. (Note 1).

Bâtonnets jetables.

## CONSERVATION

Conserver à 2-8°C, excepté les cartes tests et les bâtonnets jetables qui peuvent être maintenus à température ambiante.

Le réactif et les contrôles sont stables jusqu'à la date limite indiquée sur l'étiquette, à condition d'être conservés bien fermés et d'éviter toute contamination pendant leur utilisation.

Indications de dégradation:

- Réactifs: Présence d'agglutination dans le flacon.
- Contrôles: présence de particules.

## PREPARATION DES REACTIFS

Le réactif et les contrôles sont prêts à l'emploi.

## EQUIPEMENT SUPPLEMENTAIRE

- Agitateur mécanique à vitesse ajustable à 100 r.p.m.
- Pour le code 31107, des cartes de test et des tiges d'agitation seront nécessaires.

## ECHANTILLONS

Sérum collecté selon des procédures standards.

La PCR dans le sérum est stable 7 jours à 2-8°C.

## PROCEDURE

1. Placer les réactifs et les échantillons à température ambiante (Note 2).
2. Déposer 50 µL de l'échantillon à tester et une goutte de chaque contrôle dans des cercles séparés de la carte test.
3. Homogénéiser doucement le Réactif (A) avant le test. Maintenir le flacon de Réactif (A) en position verticale et ajouter dans chaque cercle une goutte de réactif (A) à côté de l'échantillon à analyser.
4. Mélanger à l'aide d'un bâtonnet jetable, en étalant le mélange sur toute la surface intérieure du cercle. Utiliser des bâtonnets distincts pour chaque échantillon.
5. Agiter la carte à 100 r.p.m. pendant 2 minutes.

## LECTURE

Examiner macroscopiquement la présence ou l'absence d'agglutination dans la minute suivant l'arrêt de l'agitateur (Note 3).

Résultats positifs: La présence d'agglutination indique un contenu en PCR dans le sérum égal ou supérieur à 6 mg/L. Un sérum positif doit être titré. Pour titrer, faire des dilutions sériées de deux en deux en NaCl 9 g/L. Le titre d'un sérum est défini comme étant la plus grande dilution donnant un résultat positif. Le taux approximatif d'un sérum en PCR peut être obtenu en multipliant le titre par 6 mg/L.

Résultats négatifs: L'absence d'agglutination indique un contenu en PCR inférieur à 6 mg/L.

## CONTROLE DE QUALITE

Les Contrôles Positif (C+) et Négatif (C-) fournis avec le kit doivent être testés ensemble avec les échantillons des patients, afin de vérifier le fonctionnement correct du kit.

Le Contrôle Positif (C+) provoque l'apparition d'une agglutination visible des particules de latex.

Le Contrôle Négatif (C-) ne provoque pas l'apparition d'une agglutination visible des particules de latex.

Chaque laboratoire doit établir ses propres protocoles et méthodes de Contrôle de Qualité interne, afin d'apporter les modifications nécessaires en cas de dépassement des tolérances.

## CARACTERISTIQUES METROLOGIQUES

- Détectabilité: 6 mg/L de PCR, en utilisant un étalon interne traçable au Matériel de Référence Standard BCR 470 (Institute for Reference Materials and Measurements, IRMM). Cette valeur peut varier jusqu'à 25% en fonction de variations non contrôlées de la procédure et de l'expérience du lecteur.
- Effet de concentration élevée (zone): Des résultats faux négatifs dus à des concentrations élevées sont absents jusqu'à des concentrations en PCR d'au moins 250 mg/L.
- Faux résultats: Les résultats obtenus avec ces réactifs ne montrent pas de différences significatives par rapport aux réactifs de références. Les détails de l'étude comparative sont disponibles sur demande.
- Interférences: La lipémie (5 g/L), l'hémoglobine (5 g/L) et la bilirubine (15 mg/dL) n'interfèrent pas. Les facteurs rhumatoïdes peuvent interférer (25 UI/mL). D'autres médicaments et substances peuvent interférer<sup>3</sup>.

## CARACTERISTIQUES DE DIAGNOSTIC

La Protéine C-Réactive (PCR), synthétisée dans le foie, est un des composants de la phase aiguë les plus sensibles. La PCR active la voie classique du complément en réponse à la réaction inflammatoire.

Les niveaux dans le plasma augmentent énormément au cours d'un infarctus du myocarde, du stress, de traumatismes, d'infections, d'inflammations, d'interventions chirurgicales et dans les processus néoplasiques. L'augmentation de la PCR jusqu'à 2000 fois supérieure à la normale se produit dans les premières 24-48 heures, bien que cette augmentation ne soit pas spécifique<sup>4,5</sup>.

Le diagnostic clinique ne doit pas être basé sur un test unique, mais il doit intégrer les données cliniques et du laboratoire.

## NOTES

1. Les cartes tests sont réutilisables, et doivent être lavées et complètement rincées par de l'eau distillée sans détergents.
2. La sensibilité du test peut être réduite s'il est effectué à basse température.
3. Des retards dans les lectures peuvent occasionner une surévaluation des résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Singer JM, Plotz CM, Pader E, Elster SK. The latex-fixation test. III. Agglutination test for c-reactive protein and comparison with the capillary precipitin method. *Am J Clin Pathol* 1957; 28:611.
2. Hokama Y, Nakamura RM. C-reactive protein: current status and future perspectives. *J Clin Anal* 1987; 1: 15-27.
3. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACC Press, 2000.
4. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 4th ed. AACC Press, 2001.
5. Immunology and Serology in Laboratory Medicine, 2nd edition. Turgeon ML. Mosby, 1996.