



Hyperbilirubinémie néonatale

Neonatal hyperbilirubinemia

البيليروبينيميا الحادة عند الوليد

M.Bouabdellah, L.Benchekroun, M.Aghrouh, L.Chabraoui

الملخص : مقدمة : كثيرا ما تصادف «البيليروبينيميا» الحادة (Hyperbilirubinemia) الوليد. هذا الاضطراب قد يسبب يرقانا جلديا مخاطيا عابرا بدون خطورة. في كثير من الأحيان يرجع ذلك إلى الخصائص الفيزيولوجية للوليد لعدم نضج الكبد أو هشاشة الكويرات الحمراء مع «البوليسيتسميا» (Polycythemia). تصل «البيليروبينيميا» الحادة في بعض الأحيان إلى مستويات عالية بما فيه الكفاية لتتجاوز قدرة سيطرة الجسم عليها وتتسبب بالتالي في يرقان نووي مع تأثيرات عصبية قد تكون عواقبها وخيمة ودائمة.

مواد وأساليب : يتعلق الأمر بدراسة شاملة إستيعادية على سلسلة من حالات أطفال حديثي الولادة مع «بيليروبينيميا» حادة مسجلة في مصلحة الكيمياء الحياتية بمستشفى الأطفال بالرباط ثم قمنا بتقييمها على عدة مستويات حسب أنواعها وأسبابها وتقييم خطورة اليرقان النووي من أجل تحديد النموذج المثالي الذي يضمن التكفل المناسب لحالات اليرقان عند الوليد.

نتائج ومناقشة : تبين أن كل حالات «البيليروبينيميا» الحادة التي تم العثور عليها متكونة من «البيليروبين» الغير المرتبطة (unconjugated bilirubin) أغلبيتها من أصل الفسيولوجي. ولكن حالات عدم توافق دم الأم والجنين وحالات عدوى التعفن بين الأم والجنين لا يستهان بها. في جميع الأحيان يبقى احتمال وقوع يرقان نووي موجودا مع تأثيرات عصبية خطيرة. لذلك يجب الكشف الفوري لأي وليد يعاني من يرقان جلدي. تكمن الوقاية من مستويات خطيرة «البيليروبين» الغير المرتبطة «بالألبومين» (albumin) في تحاليل للدم عند الوليد التي تعابير «البيليروبين» و«الألبومين» أو البروتينات. يمكن ذلك تكييفا أفضل بين «الألبومين» و «البيليروبين» الشيء الذي يؤدي إلى الشروع الفوري في العلاج مثل المعالجة الضوئية أو تجريع «الألبومين».

خلاصة : اعتبارا لما ذكر، يجب إدراج هذا العمل في إطار كشف شامل يأخذ بعين الاعتبار جميع عوامل الخطر الموصوفة.

الكلمات الأساسية : البيليروبينيميا الحادة عند الوليد.

Résumé : Introduction : Elle est fréquemment rencontrée en néonatalogie. Ce trouble à l'origine d'un ictère cutanéomuqueux, souvent transitoire et bénin, est dû aux particularités physiologiques du nouveau-né comme l'immaturité hépatique et la polyglobulie avec hématies fragiles. Il arrive qu'elle atteigne des niveaux suffisamment élevés pour dépasser les capacités de lutte de l'organisme et par conséquent causer des ictères nucléaires avec des lésions neurologiques graves séquellaires.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective exhaustive portant sur une série de cas de nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie et enregistrés par notre service. Nous en avons dressé le profil quant aux types, à l'étiologie et l'évaluation du risque d'ictère nucléaire afin de mieux situer l'idéal-type qui assure une prise en charge optimale des ictères néonataux.

Résultats et discussion : Les hyperbilirubinémies néonatales retrouvées sont toutes à bilirubine non conjuguée majoritairement d'origine physiologique, mais l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle et l'infection néonatale restent non négligeables. Toutes sont susceptibles d'exposer à des complications neurologiques graves. Les nouveau-nés et plus particulièrement les prématurés présentant un ictère des téguments doivent bénéficier d'un dépistage de l'ictère potentiellement sévère. La prévention de concentrations alarmantes de bilirubine non liée à l'albumine passe par un monitoring incluant la bilirubinémie totale et l'albuminémie ou, à défaut, la protidémie. L'ajustement optimal de l'albuminémie à la bilirubinémie devient possible par la mise en route rapide d'une thérapie, la moins invasive possible, telle que la photothérapie ou la perfusion d'albumine.

Conclusion : Il est impératif d'intégrer cette action dans un cadre global de dépistage et de mettre en place un algorithme décisionnel tenant compte de tous les facteurs de risque.

Mots clés : hyperbilirubinémie néonatale.

Abstract : Introduction : Hyperbilirubinemia is frequently encountered in neonatology. This disorder causes mucocutaneous jaundice, often transient and mild. It is due to the physiological characteristics of the newborn as hepatic immaturity and fragile red blood cells with polycythemia. Sometimes it reaches levels to much high that exceed the control capacity of the organism and thus causes kernicterus with severe neurological sequelae.

Materials and methods : This is an exhaustive retrospective study on a series of cases of newborn infants with hyperbilirubinemia and registered in the service of biochemistry. We have profiled the types, etiology and assessment of risk of kernicterus in order to better situate the ideal model that ensures optimal management of neonatal jaundice.

Results and discussion : The neonatal hyperbilirubinemia were all with unconjugated bilirubin. The majority of them were due to physiological origin, but the maternal-fetal blood incompatibility and neonatal infection are not negligible. All are likely to expose to serious neurological complications. Newborns, especially premature babies with jaundice of the integument must be screened for potentially severe jaundice. The prevention of alarming levels of bilirubin not bound to albumin must be realized through a monitoring including total bilirubin and albumin, or failing that, the serum protein. The best adaptation of albumin to bilirubin becomes possible by the prompt initiation of therapy, minimally invasive, such as phototherapy or the infusion of albumin.

Conclusion : It is imperative to integrate this action in a global screening and to implement an algorithm taking into account all risk factors.

Key Words : Neonatal hyperbilirubinemia – Non Albumin Bound Bilirubin.

Tiré à part : M.Bouabdellah. Service de Biochimie hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat - Maroc.

Introduction

L'hyperbilirubinémie est fréquemment rencontrée en néonatalogie. Ce trouble à l'origine d'un ictère cutanéomuqueux, souvent transitoire et bénin, est dû aux particularités physiologiques du nouveau-né comme l'imaturité hépatique et la polyglobulie avec hématies fragiles. Il arrive cependant qu'il soit provoqué ou exagéré par une affection sous-jacente entraînant parfois des niveaux d'hyperbilirubinémie suffisamment élevés pour engendrer un ictère nucléaire et ses conséquences neurologiques pouvant être séquellaires, graves et définitives. La toxicité de la bilirubine est alors à considérer précocement afin de prévenir le risque de survenue d'une telle situation [1-3]. L'exploration biologique intégrant la détermination de plusieurs paramètres chez le nouveau-né tels que les fractions de la bilirubine sanguine, la protidémie ou l'albuminémie reste déterminante quant au contrôle de la situation.

Ce travail a pour objectif, après un bref rappel sur le métabolisme de la bilirubine particulièrement chez le nouveau-né, de décrire, dans la limite des données disponibles, les hyperbilirubinémies néonatales étiquetées dans notre service afin de dresser le profil de ce trouble sous différents aspects (types, étiologies et évaluation du risque d'ictère nucléaire). Il nous permettra aussi de nous situer quant à l'idéal-type relatif à une prise en charge optimale des ictères néonataux.

Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective exhaustive concernant une série de cas de nouveau-nés à terme et prématurés (moins de 37 semaines d'aménorrhée) présentant une hyperbilirubinémie. Ils ont été relevés à partir des registres du service de biochimie sur une période de 11 mois (janvier 2008 - novembre 2008). Leurs dossiers ont été consultés au niveau du service de néonatalogie et exploités sur le plan clinico-biologique.

Les dosages de la bilirubine totale (Bt) et de la bilirubine conjuguée (Bc) ont été réalisés par la méthode de diazotisation d'Hijman-Van Den Berg sur l'automate Synchron CX9 PRO (Beckman Coulter®). Le taux de bilirubine non conjuguée (Bnc) a été obtenu par la formule de calcul : $Bnc = Bt - Bc$. Le dosage de la protidémie a été réalisé par la méthode colorimétrique utilisant le réactif de Gornall sur le même automate.

L'hyperbilirubinémie néonatale est définie par l'élévation, chez le nouveau-né, de la bilirubinémie totale à partir d'un seuil. Ce dernier varie en fonction de la prématurité et d'autres conditions pathologiques. En s'appuyant sur les données de la littérature [4-7], nous avons adopté pour définir les hyperbilirubinémies néonatales, les seuils suivants de Bt corrélés au risque de survenue d'ictère nucléaire :

-150 mg/l pour les prématurés sans hémolyse, acidose ou compétition médicamenteuse,

-100 mg/l pour les prématurés avec hémolyse, acidose ou compétition médicamenteuse,

-200 mg/l pour les nouveau-nés à terme.

-35g/l et 45g/l ont été retenus comme seuil de protidémie corrélé à un risque accru d'ictère nucléaire respectivement pour les prématurés et les nouveau-nés à termes.

Résultats

Durant la période étudiée, nous avons consultés 254 dossiers de nouveau-nés, 153 présentaient une hyperbilirubinémie néonatale avec ictère (60%). Parmi ces derniers, 80 étaient à terme et 73, prématurés. Aucun cas d'ictère nucléaire n'a été signalé dans cette série.

Fréquence des types d'hyperbilirubinémies

Les hyperbilirubinémies retrouvées sont toutes à Bnc. Une composante de Bc de 20mg/l ne dépassant pas 30% de la Bt est rapportée dans 5,2% des cas. Aucun cas d'hyperbilirubinémie conjuguée (HBc) n'a été enregistré durant cette période. (tableau 1)

Tableau 1 : Distribution des hyperbilirubinémies selon leur type chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

Type d'hyperbilirubinémie	Prématurés N et %		Nouveau-nés à terme N et %		Total N et %	
HBnc	69	94,5	76	95,0	145	94,8
HB «mixte»	4	5,5	4	5,0	8	5,2
HBc	0	0,0	0	0	0	0
Total	73	100,0	80	100,0	153	100,0

HBnc: hyperbilirubinémie non conjuguée ; HBc : hyperbilirubinémie conjuguée ; HB « mixte » : hyperbilirubinémie mixte qui regroupe les cas d'HBNC avec bilirubine conjuguée dépassant 20 mg/l et une bilirubine non conjuguée supérieure à 70% de bilirubine totale.

Répartition des hyperbilirubinémies selon l'intensité de l'ictère et son étiologie

Les 73 cas d'hyperbilirubinémie chez les prématurés (tableau II) et les 80 cas de nouveau-nés à terme (tableau III) sont répartis selon l'intensité de l'ictère et son étiologie. Les principales étiologies retenues sont l'immaturité hépatique (65,7% chez les prématurés vs 51,3% chez les nouveau-nés à terme), l'infection materno-fœtale (28,8% vs 27,5%) et l'incompatibilité foeto-maternelle (5,5% vs 21,2%).

Tableau II : Répartition des hyperbilirubinémies selon l'intensité de l'ictère et son étiologie chez les prématurés

ETIOLOGIES	INTENSITÉ DE L'ICTÈRE					
	Bt<100mg/l N et %		100≤Bt<150mg/l N et %		Bt≥150 mg/l N et %	
Immaturité hépatique	16	69,6	18	75,0	14	53,8
Infection materno-fœtale	5	21,7	4	16,7	12	46,2
Incompatibilité foeto-maternelle	2	8,7	2	8,3	0	0,0
Total	23	100,0	24	100,0	26	73

Tableau III : Répartition des hyperbilirubinémies selon l'intensité de l'ictère et son étiologie chez les nouveau-nés à terme

ETIOLOGIES	INTENSITÉ DE L'ICTÈRE			
	Bt<200mg/l N et %		100≤Bt<200mg/l N et %	
Immaturité hépatique	30	47,6	11	64,7
Infection materno-fœtale	16	25,4	6	35,3
Incompatibilité foeto-maternelle	17	27,0	0	0,0
Total	63	100,0	17	80

Evaluation du risque d'ictère nucléaire par détermination de la protidémie

Parmi les 153 cas retenus, 65 (42%) ont bénéficié d'une mesure de la protidémie avec une proportion de 67,0% chez les prématurés (49 sur 73) et 20,0% chez les nouveau-nés à terme (16 sur 80). Les tableaux IV et V illustrent la répartition respective des hyperbilirubinémies chez les nouveau-nés prématurés et à terme qui ont bénéficié d'une mesure de protidémie, selon l'intensité de l'ictère et le seuil de protidémie.

Tableau IV : Répartition des hyperbilirubinémies selon l'intensité de l'ictère et la protidémie chez les prématurés

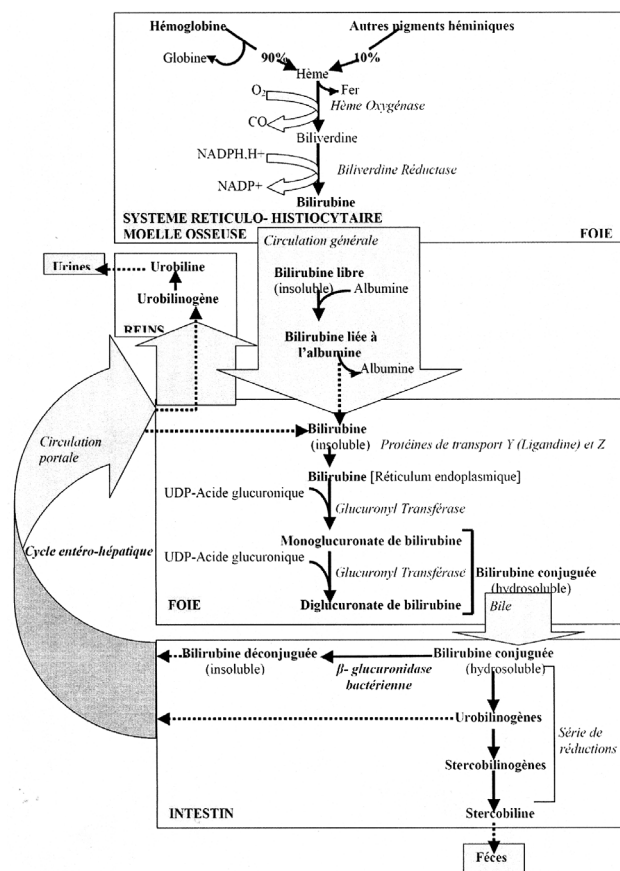
INTENSITÉ DE L'ICTÈRE	PROTIDÉMIE			
	Protidémie>35g/ IN et %		Protidémie≤35g/ IN et %	
Ictère léger avec Bt<100 mg/l	14	28,5	0	0,0
Ictère modéré avec 100≤Bt<150mg/l	16	32,5	3	6,0
Ictère sévère avec Bt≥150 mg/l	12	24,0	4	8,0
Total	42	86,0	7	14,0

Tableau V : Répartition des hyperbilirubinémies selon l'intensité de l'ictère et la protidémie chez les nouveau-nés à terme

INTENSITÉ DE L'ICTÈRE	PROTIDÉMIE			
	Protidémie>45g/ IN et %		Protidémie≤45g/ IN et %	
Ictère modéré avec Bt<200 mg/l	6	37,5	8	50,0
Ictère sévère avec Bt≥200 mg/l	2	12,5	0	0,0
Total	8	50,0	8	50,0

Discussion

La bilirubine, petite molécule (PM 587) liposoluble est le produit du métabolisme de l'hème issu à environ 90% de l'hémolyse ayant lieu principalement dans le système réticulo-histiocytaire [8]. Cette molécule à l'état libre ou non conjuguée est capable de franchir la barrière hémato-encéphalique, de se fixer sur les neurones et les cellules gliales riches en graisses du noyau nigro-strié et d'en altérer le métabolisme énergétique et la synthèse protéique provoquant des lésions neurologiques par nécrose à séquelles définitives : paralysie cérébrale, surdité, paralysie oculaire verticale du regard, hypoplasie de l'émail dentaire [2,3,9]. C'est l'encéphalite bilirubinémique ou l'ictère nucléaire [10]. Ce stade ne se voit que rarement et aucun cas d'ictère nucléaire n'a été signalé lors de notre étude. La bilirubine qui est produite se lie normalement à l'albumine formant dans le courant circulatoire un complexe [Albumine-Bilirubine] tellement volumineux qu'il ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique. La bilirubine est par la suite captée par le foie pour subir une conjugaison à l'acide glucuronique conduisant à son élimination dans les fèces et les urines : c'est le processus de détoxification (figure. 1).

Figure1 : Métabolisme de la bilirubine [3,8,11,17,32]

L'hème provenant essentiellement de l'hémoglobine (90%) est dégradé au niveau du système réticulo-histiocytaire (SRH) par l'hème-oxygénase pour donner la biliverdine qui sous l'action de la biliverdine réductase, donne la bilirubine. Celle-ci passe dans la circulation où elle est transportée par l'albumine pour être récupérée par les protéines vectrices Y et Z au niveau de l'hépatocyte, ces protéines assurent le transport intracellulaire de la bilirubine jusqu'au réticulum endoplasmique où elle subira la glucuroconjugaison par deux molécules d'acide glucuronique, la réaction est catalysée par la glucuronyl- transférase. La bilirubine devenant ainsi hydrosoluble, est éliminée par la bile, atteint l'intestin où elle est soumise à l'action de la β -glucuronidase bactérienne pour devenir déconjuguée ; une partie en général minime subit le cycle entérohépatique, le reste donne après une série de réduction sous l'action des enzymes bactériennes de la flore du côlon, l'urobilinogène puis le stercobilinogène qui aboutit à la stercobiline responsable de la couleur des selles à travers lesquelles elle est éliminée. Une partie minime de l'urobilinogène subit un cycle entérohépatique puis passe dans le rein où son oxydation donne l'urobiline responsable de la coloration jaune paille des urines. Il est à noter qu'un gramme d'hémoglobine produit au final 34 milligrammes de bilirubine et qu'un nouveau-né produit plus de 8 à 10mg/kg/jour [1].

L'hyperbilirubinémie est un trouble fréquent en période néonatale. Durant la période d'étude, 60% des nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatalogie (Pédiatrie V) ont été concernés. Le type « hyperbilirubinémie non conjuguée » (HBnc) prédomine largement dans notre série chez les deux catégories de nouveau-nés, prématurés et à terme (94,8%).

L'hyperbilirubinémie « mixte » associant une composante conjuguée supérieure à 20 mg/l à une bilirubine non conjuguée supérieure à 70% de bilirubine totale est à considérer ; il semble qu'une HBnc prolongée puisse s'acheminer vers un aspect cholestatique d'évolution favorable. Une des hypothèses invoquées serait l'obstruction des voies biliaires par les débris hémolytiques. Cette entité d'HBnc représente 5% des cas de notre étude comparable à la fréquence retrouvée par Bouazzaoui N et coll [11]. Aucun cas d'hyperbilirubinémie conjuguée liée à la cholestase n'a été relevé ; en effet, cette entité qui constitue une urgence chirurgicale est moins fréquente dans cette tranche d'âge [12] (tableau I).

L'HBnc néonatale peut se rencontrer en dehors de tout contexte pathologique ; on parle souvent d'« ictère physiologique ». Il s'explique par les spécificités physiologiques de cette tranche d'âge :

- la présence de polyglobulie à hématies fragiles avec une activité hème-oxygénase augmentée ; en effet, il a été constaté que la bilirubinogénèse est deux fois plus élevée chez le nouveau-né (8 à 10 mg/kg/jour) que chez l'adulte en raison, essentiellement, d'une durée de vie plus courte des hématies fœtales [1,13],

- une immaturité des fonctions hépatiques avec d'une part, la réduction du transport intra-hépatique de la bilirubine libre (les protéines vectrices Y et Z sont absentes les premiers jours de la vie) et d'autre part, une faible glucuroconjugaison [11]. Cette HBnc transitoire a été retrouvée chez 51% de nouveau-nés à terme de notre série et chez 66% des prématurés (tableau II et III), ce qui est en concordance avec les fréquences rapportées par d'autres travaux, 50% et 70% respectivement [10,14].

Généralement bénigne, l'HBnc transitoire peut se compliquer en présence d'une pathologie surajoutée, telle l'hyperhémolyse d'étiologies diverses ; on cite particulièrement l'incompatibilité fœto-maternelle type Rh où les taux de Bt sont particulièrement augmentés [3].

Prévenir cette situation serait alors d'un grand intérêt. Cette mission est assurée par un programme de surveillance chez la femme Rh négative dont le conjoint est Rh positif. Ce programme comprend, entre autres, la recherche des agglutinines irrégulières anti-érythrocytaires chez la mère, au 2ème, 6ème 8ème et 9ème mois de gestation ; toute recherche positive impose la détermination de la bilirubinémie dans le but d'instaurer une prise en charge à temps [4,11]. Cette exploration est possible à partir de la 28ème semaine d'aménorrhée sur le liquide amniotique. Avec l'avènement de la cordocentèse, elle devient possible à partir de la 23ème semaine d'aménorrhée. On détermine l'indice optique de ces liquides qui correspond à leur contenu en bilirubine, son interprétation se réfère au diagramme de Liley. L'incompatibilité dans les systèmes Rh et ABO est la plus fréquente mais d'autres systèmes peuvent être concernés (Kell, Duffy, Kidd). Dans notre série, le diagnostic d'Incompatibilité foeto-maternelle a été retenu pour 6% des prématurés et 21% des nouveau-nés à terme étudiés. Ceci pourrait être considéré comme un signe de défaillance quant à la prise en charge de la femme enceinte dans notre région (tableaux II et III). Actuellement, le recours aux mesures prophylactiques par utilisation des immunoglobulines anti-D, chez les femmes cibles a fait régresser l'incidence de l'incompatibilité Rh. En revanche, l'incompatibilité ABO, certes moins dangereuse, mieux diagnostiquée que par le passé mais non traitée, est fréquente [4,15].

Il est à noter que des études ont montré que l'hémolyse est accentuée par la Bnc elle-même, par son action délétère toxique sur les hématies aggravant ainsi un ictère préexistant provoquant une hémolyse supplémentaire qui aggrave un ictère préexistant [16]. D'autres étiologies à l'origine d'une HBnc sont à évoquer après avoir écarté la cause immunitaire par test de Coombs direct. On cite à cet égard le dysfonctionnement dans le processus d'élimination de la bilirubine par déficit de la glucuronyl-transférase [15,17] (maladie de Gilbert, maladie de Crigglér-Najjar) ou encore l'allaitement des nouveau-nés par le lait maternel contenant une β -glucuronidase qui déconjugue la bilirubine au niveau intestinal et accentue sa réabsorption portale dans le cycle entéro-hépatique [1,10,14].

On cite également l'infection materno-fœtale ou néonatale qui peut associer un double mécanisme, l'hyperhé-

molyse et l'hépatite. Il peut s'agir soit d'une foetopathie à tréponème, toxoplasme, Cytomégalovirus, rubéole ou herpès, soit d'une septicémie par contage périnatal à *Listeria monocytogènes*. L'infection urinaire doit toujours être prise en considération car elle n'est pas exceptionnelle ; les colibacilles sécrètent une hémolysine qui participe à la fragilité des hématies et une hépatotoxine responsable d'une atteinte hépatique aggravant le tableau d'hyperhémolyse [14,18]. Notre étude a retenu l'étiologie infectieuse chez 30% des cas de prématurés et chez 28% des cas de nouveau-nés à terme, la classant ainsi au 2ème rang après l'immaturité hépatique. Ces données confirment les résultats d'une précédente étude réalisée au C.H.U. de Rabat [19].

L'HBnc reste donc la situation la plus rencontrée dont le risque majeur est la neurotoxicité irréversible. Il serait alors utile d'insister encore une fois sur quelques aspects du mécanisme physiopathologique quant à la toxicité de la bilirubine et ces facteurs favorisants :

- La liaison bilirubine-albumine est insuffisante chez le nouveau-né, et surtout le prématuré, par hypoalbuminémie de l'immaturité hépatique, acidose ou compétition médicamenteuse [15,17].

- la captation et la conjugaison hépatique de la bilirubine sont d'autant plus diminuées que la prématurité est importante en raison du faible taux de protéine Y et de la faible activité de la glucuronyl-transférase.

- La réabsorption de la bilirubine intestinale est augmentée en raison de la faible colonisation bactérienne du tube digestif et du retard à l'alimentation entérale.

- Les possibilités de stockage sont diminuées au niveau du tissu adipeux qui est peu développé [13].

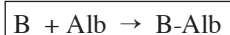
- La barrière hémato-encéphalique immature laisse plus facilement diffuser la bilirubine libre liposoluble vers les noyaux gris centraux et les noyaux des 8èmes paires crâniennes et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est encore plus altérée en cas de déshydratation, anoxie, méningite ou prématurité [1,10,14,15, 20].

Le seuil de bilirubinémie corrélé au risque de survenue d'ictère nucléaire, a été largement discuté, des travaux ont rapporté qu'il se situe à 200 mg/l [5,14, 21] de Bnc chez le nouveau-né indemne à terme et à 146 mg/l [6] chez le prématuré. Cependant, d'autres études [14] ont démontré que ce risque peut exister pour les valeurs de Bnc inférieures à 200 mg/l voire nettement inférieures à 100

mg/l, cette situation est rencontrée presque exclusivement chez le prématuré de moins de 32 semaines et de poids inférieur à 1500 g chez qui peuvent survenir des handicaps neurologiques lorsque la bilirubinémie totale dépasse 29 mg/l [14]. Afin de contribuer efficacement et de manière uniforme au suivi des HBnc, le laboratoire peut recourir au nomogramme qui établit les seuils critiques de BL en fonction de l'âge de vie du nouveau-né [15,17,22]. Notre étude rapporte une fréquence d'ictère à hyperbilirubinémie sévère de 35,5% chez les prématurés et seulement de 21% chez les nouveau-nés à terme, (tableaux II et III) confirmant la tendance générale, à savoir que la prématurité constitue un facteur de risque de développement des hyperbilirubinémies sévères eu égard à l'immaturité hépatique, intestinale et du comportement alimentaire [1].

Le risque d'ictère nucléaire c'est à dire, la proportion de bilirubine libre réellement neurotoxique susceptible de franchir la barrière hémato-encéphalique est évaluée à travers l'estimation du pool total de bilirubine libre non liée à l'albumine, par la détermination de la bilirubine érythrocytaire [17,23,24]. Celle-ci explore la liaison bilirubine-albumine ainsi que l'affinité cellulaire pour la bilirubine. Cette technique n'est cependant pas accessible à tous en raison de son coût et de sa complexité. A défaut, le taux de bilirubine libre non liée à l'albumine peut être évalué par certaines techniques : peroxydation, filtration sur sephadex dont les seuils critiques sont respectivement de 8 à 10µg/l et de 3 mg/l [14,25]. Une autre voie est actuellement à l'étude, il s'agit d'évaluer la réserve de la capacité de liaison de l'albumine à la bilirubine [20].

En routine, ces techniques trop lourdes et non automatisées sont remplacées par une alternative qui prend en compte l'effet de la loi d'action de masse [2,5,20,22,26] :



Elle est actuellement préconisée par l'Académie Américaine de Pédiatrie dans la version 2004 de son guide. En effet, le sous-comité en charge des hyperbilirubinémies de l'Américaine de Pédiatrie, recommande d'asseoir toute décision de traitement sur la base de l'albuminémie (g/l), de la BE (mg/l) et de leur rapport BE/Albumine (mg/g). Il considère que :

- une albuminémie inférieure à 30g/l est un facteur de

risque commandant la baisse du seuil décisionnel pour la mise en route d'une photothérapie .

- pour la mise en route d'une exsanguino-transfusion , il est suggéré de se référer au rapport-seuil BT/Albuminémie et à l'âge gestationnel :

- nouveau-nés ≥ 38 semaines de gestation : rapport-seuil BT/Albuminémie de 8,0mg/g ;

- nouveau-nés de 35 0/7 à 36 6/7 semaines de gestation, seins ou ≥ 38 semaines de gestation, avec des facteurs de risque (maladie hémolytique, déficit en G-6-PD...) : rapport-seuil BT/Albuminémie de 7,2mg/g ;

- nouveau-nés de 35 0/7 à 36 6/7 semaines de gestation, avec des facteurs de risque (maladie hémolytique, déficit en G-6-PD...) : rapport-seuil BT/Albuminémie de 6,8mg/g [2, 17].

Faute d'albuminémie, la pratique quotidienne à l'hôpital use de protidémie, comme indicateur de risque [14]. Durant la période d'étude, les taux de non-détermination de la protidémie en cas d'hyperbilirubinémies sévères paraissent trop élevés : 38,5% chez les prématurés et 88% chez les nouveau-nés à terme alors que ce dosage est facilement réalisable. Notons, néanmoins, qu'une attention particulière est accordée à la tranche d'âge la plus vulnérable ; en effet, le taux de détermination de la protidémie, tous stades d'hyperbilirubinémies confondus est marqué par un écart significatif entre les prématurés et les nouveau-nés à terme (67% vs 20%). Par ailleurs, 8% des prématurés ayant une hyperbilirubinémie sévère s'avaient souffrir également d'hypoprotidémie (tableaux IV et V). Le repérage par le praticien des cas à surveiller avec plus de vigilance devient possible dans notre contexte économique grâce à une approche systématique inspirée des recommandations internationales, qui intègre des paramètres pertinents et accessibles, à savoir la BT, l'albuminémie et l'âge gestationnel. Cette démarche intégrative des facteurs de risques majeurs, infléchira la décision et le choix thérapeutique qu'il s'agisse de :

- la photothérapie conventionnelle ou intensive actuellement privilégiée dans le service de néonatalogie car non invasive. Cependant, on ne maîtrise pas tous les effets toxiques à long terme dont elle pourrait être responsable [15,20, 26-29].

- l'exsanguino-transfusion, méthode invasive est préconisée aux Etats-Unis dans le contexte d'ictère nucléaire :

elle permet de réduire massivement et rapidement la surcharge en bilirubine [15,17,26,29,30],

- la perfusion d'albumine semble prendre le pas sur l'exsanguino-transfusion dans un contexte d'hypoalbuminémie [15],

- a perfusion de gammaglobuline est recommandée en cas d'IFM [15],

- l'administration de phénobarbital est controversée en raison de ses limites d'utilisation et des effets indésirables [15],

- la Sn-Mésoporphyrine, inhibant l'hème-oxygénase, et porteuse d'espoir malgré des précautions à prendre telles que la non association à la photothérapie, elle est en cours d'agrément par l'instance américaine « Food and Drug Administration » [15].

En dehors de la photothérapie, aucune des autres techniques thérapeutiques sus-citées n'a été tentée au cours de la période que couvre notre étude.

Dans certains cas et bien qu'il soit toujours recommandé (OMS 2003, AAP 2005), l'allaitement maternel peut être transitoirement interrompu, une fois que toutes les étiologies précédemment citées aient été éliminées [1,31].

Par ailleurs, il a été constaté à travers de nombreuses études un nombre important de réhospitalisations de nouveau-nés à cause d'une hyperbilirubinémie sévère qu'ils développent après leur sortie de l'hôpital. Une attention particulière doit être alors réservée à tout nouveau-né présentant un facteur de risque avant sa décharge de l'hôpital et ce, par une surveillance accrue de sa bilirubinémie, son albuminémie ou sa protidémie permettant d'éviter la survenue de tels épisodes [27].

De manière générale, cette démarche intégrative peut se traduire par l'adoption d'un algorithme décisionnel qui systématise et uniformise la prise en charge des hyperbilirubinémies néonatales. Il intégrerait :

- les mesures de BT interprétées selon un nomogramme représentant des courbes de seuils critiques de BT en fonction de l'âge de vie et les rapports BT/Albuminémie, le groupage du nouveau-né et de la mère [15,26],

- la planification de la fréquence des mesures de BT et de protidémie,

- les facteurs de risques d'hyperbilirubinémie sévère à savoir : l'âge gestationnel, le mode d'allaitement, un test de coombs direct positif, un déficit en G6PD,... [1,15,32].

La rapidité d'intervention est un paramètre central ; une trop longue durée d'exposition à une charge importante en bilirubine risque de compromettre définitivement des pronostics. La mise en œuvre et l'efficacité d'une telle démarche reste tributaire d'une communication et coopération étroites entre pédiatres, urgentistes et biologistes [15,17,26].

Conclusion

Les hyperbilirubinémies néonatales, objet de notre étude, sont toutes à bilirubine non conjuguée, elles sont à majorité d'origine physiologique, mais l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle et l'infection néonatale restent non négligeables. Quelle qu'en soit la cause, toute HBnc expose à des complications neurologiques graves. Les nouveau-nés présentant un ictère même très discret des téguments doivent bénéficier d'un dépistage de l'ictère potentiellement sévère en contrôlant la bilirubinémie totale et l'albuminémie ou, à défaut, la protidémie ; celui-ci doit être systématique chez tout prématuré. Il est donc impératif d'intégrer cette action dans un cadre global de dépistage et de mettre en place un algorithme décisionnel tenant compte de tous les facteurs de risque, avec comme priorité d'urgence, la prévention de concentrations alarmantes de bilirubine non liée à l'albumine et ce, en tentant d'ajuster de façon optimale l'albuminémie à la bilirubinémie par une mise en route rapide d'une thérapie, la moins invasive possible, telle que la photothérapie, la perfusion d'albumine ou l'administration de Phénobarbital ou encore un arrêt transitoire de l'allaitement maternel. Par ailleurs, le suivi des femmes à risque d'immunisation doit être imposé par la loi pour pouvoir réduire au maximum les hyperbilirubinémies qui en résultent et qui exposent davantage au risque d'ictère nucléaire. Ceci permettrait d'éviter en partie, des manœuvres invasives, risquées et coûteuses comme l'amniocentèse, la transfusion in utéro ou l'exsanguino-transfusion.

Références

1. Alex M, Pierrynowski Gallant D. Toward Understanding the Connections Between Infant Jaundice and Infant Feeding. *Journal of Pediatric Nursing*. 2008; 23 (6): 429-438
2. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical Practice Guideline : Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 297-316.
3. J F. Watchko. Neonatal Hyperbilirubinemia - What are the risks? *NEJM* 2006; 354 (18) : 1947-1949
4. Poissonnier M H, Brossard Y, Soulié J C, Maynier M, Larsen M, De Lachaux V, Chavinié J. Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier - Paris) Gynécologie/Obstétrique*, 5-020-a-20, Pédiatrie, 4-002-R-25, 1998, 12p.
5. Siméoni U. Avant-propos. Un point d'actualité sur l'ictère du nouveau-né. *Arch Pédiatr* 1998 ; 5 : 1025-1027
6. Coatantiec Y, Kieffer F, Magny JF, Voyer M. Prématurité II. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier - Paris), Pédiatrie*, 4-002-S-20, 1996, 3p.
7. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K, Oba H, Shimizu T Ictère nucléaire chez les nouveau-nés prématurés. *Pediatrics*. 2009; 123 (6): 1052-1058
8. Vega Hissi EG, Garro Martínez JC, Zamarbide GN, Estrada MR, Knak Jensen SJ, Tomás-Vert F, Csizmadia IG . A full conformational space analysis of bilirubin. *Journal of Molecular Structure: Theochem*. 2009; 911: 24-29
9. Ponsot G. Encéphalopathies chroniques et progressives de l'enfant. *Encycl. Med. Chir. (Paris - France), Pédiatrie*, 4093 C10,1-1985,30p.
10. Micheli J L, Junod S, Schutz Y. Physiologie du fœtus et du nouveau-né, adaptation à la vie extra-utérine. Editions Techniques. *Encycl. Med. Chir. (Paris - France), Pédiatrie*, 4-002-P-10, 1994, 18p.
11. Lamdaouar Bouazzaoui N. Les ictères du nouveau-né in Lamdaouar Bouazzaoui N. De la pédiatrie. Edition nouvelles Rabat 1983. p.125-164
12. Trioche P, Labrune P. Ictère néonatal, Physiopathologie, étiologie, diagnostic. *La revue du Praticien (Paris)*, 1997; 47 : 2081-2084
13. Magny JF, Voyer M, Kieffer F, Coatantiec Y. Prématurité in Médecine de l'enfant et de l'adolescent, les enseignements post-universitaires *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)* 8-0320, 2003, 10p.
14. Sender A, De Lachaux V. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. Editions Techniques. *Encycl. Med. Chir. (Paris - France), Pédiatrie*, 4002 R30, 1992, 7p.
15. Bhutani VK, Johnson L The Jaundiced Newborn in the Emergency Department: Prevention of Kernicterus. *Clin Ped Emerg Med*. 2008; 9:149-159
16. Brito M A, Silva R. F.M., Brites D. Bilirubin toxicity to human erythrocytes: A review. *Clinica Chimica Acta* 2006 ; 374: 46-56
17. Kaplan M, Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: Adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clinica Chimica Acta*. 2005 ; 356 : 9-21
18. Abkari A, Hilmani N, Mikou N, Hadj Khalifa H. L'ictère de l'infection urinaire. *Maroc Médical* 1998; 20 : 98-100.
19. Lamdaouar Bouazzaoui N. L'ictères du prématuré à la lumière de 559 cas hospitalisés au service des prématurés du centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat in Lamdaouar Bouazzaoui N. Au service de l'enfant. Edition nouvelles Rabat 1986. p.373-388
- 20- McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009: 1-7; article in press.
- 21-Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *NEJM* 2006; 354:1889-1900
- 22- Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Kernicterus in Sick and Preterm Infants (1999-2002): A Need for an Effective Preventive Approach *Semin Perinatol*. 2004 ; 28: 319-325
- 23-Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, Ahlfors CE, Verkade HJ, Dijk PH. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2008; 93(5): 384-388
24. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro LM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2006; 117 (2) :474-485

25. Ahlfors CE, Wennberg RP. Bilirubin–Albumin Binding and Neonatal Jaundice *Semin Perinatol.* 2004 ; 28:334-339
26. Watchko JF, Maisels MJ. Enduring controversies in the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2010: 1-5, article in press.
27. Manning D, Todd P, Maxwell M, Platt MJ. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92:342–346
28. Karadag A , Yesilyurtb A, Unalc S, Keskinb I, Demirind H, Urasa N, Dilmenc U, Tatli MM. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutation Research.* 2009; 676: 17–20
29. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants With Bilirubin Levels of 30 mg/dL or More in a Large Managed Care Organization. *Pediatrics* 2003;111: 1303-1311
30. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Mick Tilford J. Trends in Hospitalizations for Neonatal Jaundice and Kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123: 524-532
31. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2006 ; 11: 214-224
32. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2009; article in press