

MINISTER DE LENSEIGNEMENTT SUPERIEURE ET DE LA VIE DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITER AKLI MOHAND OULHADJ BOUIRA

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE DE LA VIE ET DES SCIENCE
DE LA TERRE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

REF :...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2019



MEMOIRE FIN D'ETUDES

EN VUE ELLOTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : sciences Biologique

Spécialité : biochimie appliquée

Présenté par

Keddachi narimane

Thème

La bilirubinémie chez les nouveaux nés

Soutenu le :21/9/2019

Devant le jury composé

| Nom et prénom | Grade | univ de bouira | président |
|-----------------|-------|----------------|-------------------|
| LIBDIRI Farid | MAA | univ de bouira | Promoteur |
| KIBDANI Mohamed | MCB | univ de bouira | Président de jury |
| LAMIN Salim | MCB | univ de bouira | Examineur |

Année universitaire 2018 /2019

Remerciement

Au nom d'Allah le plus grand merci.

Je tiens à remercier sincèrement **le professeur LIBDIRI** , qui en tant que directrice de mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire et sans qui ce dernier n'aurait jamais vu le jour. Ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle m'a consacré.

Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre patience.

Merci également pour les 1mois de stage dans votre service, qui me seront d'une aide précieuse dans ma vie professionnelle.

De plus, j'adresse mes remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, pour leur aide, leur soutien et le partage de leurs connaissances durant tout mon parcours plut précisément les résidents de pédiatrie et surtout **Dr yamouni**.

Je tiens à remercier du personnel du laboratoire d'analyses biomédicales du centre hospitalaire **de AIEN BESSEM** pour l'accueil, les conseils et l'accompagnement au quotidien.

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 chahinaze

A mes très chers frères Mohamed, moussa, toufik

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 bouchera, fosia , et sihame

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.

La liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 01 : structure de bilirubine libre | 9 |
| Figure 02 : synthèse de l'hème. | 10 |
| Figure 03 : Métabolisme des pigments érythrocytaires. | 11 |
| Figure 04 : Modifications chimiques menant de l'hème érythrocytaire à la bilirubine non conjuguée. | 12 |
| Figure 05 : Représentation schématique des premières étapes du métabolisme de la bilirubine. | 13 |
| Figure 06 : Etape de conjugaison hépatique de la bilirubine. | 14 |
| Figure 07 : Circulation hépatobiliaire de la bilirubine : en traits pleins voie normale, en pointillé en cas de dysfonction de MRP2. | 14 |
| Figure 08 : test de coombs direct et indirect. | 29 |
| Figure 09 : traitement de bilirubine par la photothérapie. | 30 |
| Figure 10 : les principaux composants du sang après centrifugation. | 33 |
| Figure 11 : Représente la concentration de bilirubine totale en fonction de l'âge de nouveau né. | 38 |
| Figure 12 : Représente la concentration de bilirubine directe en fonction de l'âge de nouveau né. | 40 |
| Figure 13 : Représente la concentration de bilirubine indirecte en fonction de l'âge de nouveau né. | 42 |
| Figure 14 : Effet de l'emballage sur le dosage de la bilirubine totale et conjuguée | 45 |
| Figure 15 : Variation du taux de dégradation de la bilirubine totale et conjuguée | 45 |
| | |
| Photo 01 : les réactifs de dosage de la bilirubine | 34 |
| Photo02 : observation la coloration rouge dans le tube de bilirubine totale d'échantillon. | 36 |
| Photo03 : observation la coloration verte dans le tube de bilirubine totale d'échantillon | 36 |

La liste des tableaux :

| | |
|---|----|
| Tableau 01: Représente les différents types d'ictères | 03 |
| Tableau 02 : Mode opératoire du dosage de la bilirubine sérique totale | 35 |
| Tableau 03 : Mode opératoire du dosage de la bilirubine sérique directe | 35 |
| Tableau 04: Représente la concentration de bilirubine totale et les moyennes et les écarts types chez nouveau né. | 38 |
| Tableau 0 5: la concentration de la bilirubine totale chez nouveau né. | 39 |
| Tableau 0 6: Représente la concentration de bilirubine directe et les moyennes et les écarts types chez nouveau né. | 40 |
| Tableau07 : Représente la concentration de bilirubine indirecte (non conjuguée) et Les moyennes et les écarts types chez nouveau né. | 41 |

Abréviation :

| | |
|-------------------|--|
| Avec Embal | avec emballage |
| BD | bilirubine direct |
| BC | bilirubine conjuguée, |
| BL | bilirubine libre |
| BNC | bilirubine non conjuguée, |
| CHUD-OP | Centre Hospitalier Universitaire et Départemental de l'Ouémé et Du Plateau |
| GST | glutathion-S-transférases |
| HB | L'hémoglobine |
| HbA2 | l'hémoglobine adulte minoritaire |
| LCR | Liquide céphalo-rachidien |
| MHNN | la Maladie Hémolytique du nouveau-né |
| MRP1 | multidrug-resistance protein 1 |
| MRP2 | multidrug-resistance protein 2 |
| MRP3 | multidrug-resistance protein 3 |
| NN | nouveau-né |
| OATP2 | organic anion transporter polypeptide 2 |
| RH | rhésus |
| SA | semaine d'aménorrhée |
| Sans Embal | sans emballage |
| SEM | Erreur standard sur la moyenne |
| UGT1A1 | Gène de l'uridine diphospho glucuronosyl transférase |
| UDPG | Uridine diphospho glucuronosyl |
| UDPGT | Uridine diphospho glucuronosyl transféras |

Table des matières :

Remerciment

Dédicace

La liste des figures

La liste des tableaux

Abrevection

Introduction 1

Chapitre I : Ictère

I .L'ictère 3

II. Mécanismes de la jaunisse du nouveau-né..... 3

III. Causes et facteurs de risque de l'ictère chez le nourrisson..... 3

IV. Étiologie..... 4

IV. 1. Ictères bénins..... 4

IV. 1. 1. Ictère simple..... 4

IV.1.2. Ictère au lait de mère..... 5

IV.2.Ictère pathologique..... 6

A. Ictère par incompatibilité Rhésus..... 6

B.Les ictères par incompatibilité sanguine dans le système ABO..... 7

C.L'ictère nucléaire..... 7

D.Les ictères cholestatiques..... 8

V. Bilirubinogène 8

VI. La physiopathologie de l'« ictère physiologique »..... 9

Chapitre II : métabolisme de bilirubinémie

I.Définition de la bilirubine 10

.

II.L'hème..... 10

III. métabolisme de la bilirubine 11

III.1.Etape pré hépatique (Biosynthèse de la bilirubine)..... 11

III.2. Le transport de la bilirubine non conjuguée jusqu'au foie..... 13

III.3.l'étape hépatique (La conjugaison de la bilirubine)..... 14

III .4 .Etape post hépatique 16

III.4.1-Excrétion de la bile 16

III .4.2 .cycle entéro-hépatique..... 16

IV .Physiopathologie des anomalies de la conjugaison de la bilirubine..... 16

IV.1. Les anomalies de conjugaison de la bilirubine..... 17

IV.1 .1. Les déficits congénitaux de conjugaison de la bilirubine..... 17

IV.1.2. Les déficits acquis de conjugaison de la bilirubine..... 17

IV.2. Les augmentations de production de la bilirubine non conjuguée..... 18

II.3. Les anomalies des protéines associées au métabolisme de la bilirubine..... 18

Chapitre III : bilirubinémie

I .Mécanismes d'augmentation de la bilirubinémie 19

II.Les hyperbilirubinimies en période néonatale : éléments Physiopathologiques.... 20

III. Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale..... 22

III.1. Caractéristiques propres au métabolisme néonatal (J0-J15)..... 23

IV. Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau..... 27

V. Diagnostic biologique de l'hyperbilirubinémie..... 28

VII. Les traitements..... 30

| | |
|--|----|
| VII.1. La photothérapie..... | 30 |
| VII.2. L'exsanguino-transfusion..... | 33 |
| VII. 3. Les agents médicamenteux..... | 33 |
| Chapitre IV :Matériel et méthode | |
| I. Objectif..... | 34 |
| II. Echantillonnage | 34 |
| II.3.Principe de la réaction du dosage de la bilirubine | 35 |
| II.4-Mode opératoire..... | 35 |
| II.4.1.Réactif | 35 |
| II .4.2.Protocole..... | 36 |
| chapitre V : Résultat et discussion | |
| Résultat..... | 39 |
| A. Effets toxiques cellulaires de la bilirubine | 45 |
| B.Facteurs influençant les effets neurotoxiques de la bilirubine..... | 46 |
| C.Effet de l'emballage sur le dosage de la bilirubine totale et conjuguée..... | 46 |
| discussion | 48 |
| Conclusion | 49 |
| Référence | |
| Résumé | |

Introduction

Introduction :

les nouveau-nés sont le plus touchés par hyperbilirubinémie parce qu'ils ont de physiologie de foie prématurée et de demi-vie de hémoglobine plus courts par rapport à l'adulte, donc l'augmentation de la bilirubine reste encore aujourd'hui un problème majeur en néonatalogie et en pédiatrie malgré les progrès importants réalisés ces dernières années dans la prise en charge de l'ictère néonatal.

Les ictères se différencient en ictères à bilirubine non conjugués (représentés par un déficit génétique de l'enzyme conjuguant la bilirubine et les hyperhémolyses), et les ictères à bilirubine conjugués. Parmi les ictères à bilirubine conjuguée on distingue les ictères liés à une hépatopathie sans dilatation de la voie biliaire principale (hépatite virale, auto-immune) [43].

L'élévation de la bilirubinémie est le signe biologique de diagnostic de l'ictère. La bilirubine est un pigment jaune produit de dégradation de l'hémoglobine résultant de la destruction des globules rouges. Une concentration élevée en bilirubine sérique peut indiquer une altération de la fonction excrétoire du foie, une hémolyse excessive ou une obstruction du canal biliaire. Chez le nouveau-né cette forte concentration de bilirubine dans le sang est souvent secondaire à une hémolyse importante due à une incompatibilité fœto-maternelle pouvant entraîner son accumulation dans certaines régions du cerveau : c'est l'ictère nucléaire. Le dosage de la bilirubine sérique permet d'obtenir une numération précise de l'ensemble des trois niveaux de bilirubine du sang : directe, indirecte et totale. La photothérapie est une méthode plus efficace qui permet de réduire le taux d'évolution vers une hyperbilirubinémie grave chez les nourrissons atteints d'une hyperbilirubinémie modérée [16].

L'ictère néonatal reste une situation fréquente chez le nouveau-né, accessible dans la quasi-totalité des cas à une prise en charge en maternité. Les infections, la prématurité, et l'incompatibilité fœto-maternelle sont les causes les plus fréquentes dans notre série, ce qui nous incite à insister sur la prévention reposant sur une meilleure surveillance des grossesses, l'accouchement dans des structures médicalisées, une bonne prise en charge à la naissance, une information et éducation des parents et un suivi à long terme [50].

La mémoire se compose de cinq chapitres le premier chapitre que nous avons traité l'étiologie de l'ictère, et la seconde nous avons parlé sur le métabolisme de la bilirubine. Tandis que la troisième nous avons parlé de la formation de la bilirubine

chez le nouveau-né avec les diagnostics et les traitements les plus utilisés. Pour le stage on a fait le dosage de la bilirubine par la méthode de diazotation et nous avons étudiés l'effet de l'emballage sur le dosage de la bilirubine totale et conjuguée.

Chapitre I : Ictère

I. L'ictère :

Un ictère, ou jaunisse, traduit l'excès de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie), conjuguée ou libre selon qu'elle a été ou non transformée dans le foie. Chez le nouveau-né, le nombre de globules rouges est plus élevé que chez l'adulte et il existe une hyper-destruction de ces cellules. Ce nombre de globules rouges détruits peut dépasser les possibilités enzymatiques d'un foie immature. Il en résulte un excès de bilirubine qui se traduit par un ictère simple physiologique. C'est le cas de loin le plus fréquent. D'autres pathologies peuvent être à l'origine d'une jaunisse[37] .

II. Mécanismes de la jaunisse du nouveau-né

Les globules rouges sont fabriqués en permanence dans la moelle osseuse. Ils passent ensuite dans le sang et, après une vie de 90 jours, vont mourir dans la rate. Cette destruction normale donne lieu à la libération de bilirubine libre. Cette bilirubine libre est toxique à partir d'un certain taux pour le cerveau. La bilirubine libre sanguine arrive dans le foie où des processus biochimiques vont la transformer en bilirubine conjuguée qui, elle, n'est pas toxique et qui est un des composants de la bile. Ce pigment est à l'origine de la coloration des selles et des urines[37] .

III. Causes et facteurs de risque de l'ictère chez le nourrisson

Chez le nouveau-né, en plus de cette destruction normale (une hyper-destruction de globules rouges), il existe des anomalies ou maladies qui provoquent une destruction prématurée des globules rouges. C'est le cas notamment des incompatibilités sanguines fœto-maternelles (systèmes Rhésus ou ABO). Les globules rouges sont détruits en grand nombre ; le foie est débordé et ne peut métaboliser toute cette bilirubine libre qui lui arrive et dont le taux sanguin augmente. Les maladies hémolytiques familiales (thalassémie, drépanocytose, maladie de Minkowski-Chauffard, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase) peuvent se révéler dès la naissance par un ictère intense[36] .

Dans d'autres cas, c'est le foie qui est malade. Il ne peut pas transformer la bilirubine soit parce qu'il est infecté (hépatites) soit parce que les enzymes sont

déficients ou inhibés (allaitement maternel, médicaments etc.). Par ailleurs, l'ictère est plus fréquent chez des nouveau-nés de mère diabétique[6] .

Enfin, l'hémolyse peut être normale, le foie peut fonctionner correctement mais un obstacle à l'écoulement de la bile provoque une rétention de bilirubine conjuguée. Celle-ci passe dans le sang et son taux élevé détermine un ictère chole-statique qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Dans ce cas là, les selles sont décolorées[11] .

IV. Étiologie

Les causes d'ictère sont très nombreuses. Elles sont séparables en deux catégories selon la prédominance de l'augmentation sur la bilirubine non conjuguée ou sur la bilirubine conjuguée.

Tableau 01: Représente les différents types d'ictères

| | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------|------------------------------------|--|--|----------------------|------------------------------------|---|--|
| Signes cliniques d'ictère pathologique ou de sévérité ? Bilan paraclinique de 1^{re} intention Bilirubinémie libre et conjuguée, albuminémie Groupe sanguin (mère, bébé), Coombs (bébé), NFS, réticulocytes CRP, ECBU | | | | | | | | | |
| ICTÈRE À BILIRUBINE LIBRE | ICTÈRE À BILIRUBINE CONJUGUÉE | | | | | | | | |
| ICTÈRES BÉNINS | ICTÈRES PATHOLOGIQUES | | | | | | | | |
| Ictère simple Ictère au lait de mère | <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">HÉMOLYSE</td> <td style="text-align: center;">CHOLESTASES INTRAHÉPATIQUES</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Incompatibilités maternofoetales • dans le système ABO • dans le système Rhésus Hémolyses constitutionnelles • maladie de Minkowski-Chauffard • déficits en G6PD et pyruvate-kinase </td> <td style="vertical-align: top;"> Infections postnatales • <i>E. Coli</i> • CMV, EBV, echovirus, hépatites infectieuses Maladies génétiques et métaboliques • mucoviscidose, déficit en α1-antitrypsine • Niemann-Pick Syndrome d'Alagille (paucité ductulaire syndromique) Autres : nutrition parentérale prolongée... </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">AUTRES CAUSES</td> <td style="text-align: center;">CHOLESTASES EXTRAHÉPATIQUES</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Infections maternofoetales Anomalies de conjugaison de bilirubine • maladie de Gilbert • maladie de Crigler-Najjar Hypothyroïdie Résorption d'hématome </td> <td style="vertical-align: top;"> Atrésie biliaire Autres anomalies des voies biliaires • kyste du cholédoque • lithiase biliaire </td> </tr> </table> | HÉMOLYSE | CHOLESTASES INTRAHÉPATIQUES | Incompatibilités maternofoetales • dans le système ABO • dans le système Rhésus Hémolyses constitutionnelles • maladie de Minkowski-Chauffard • déficits en G6PD et pyruvate-kinase | Infections postnatales • <i>E. Coli</i> • CMV, EBV, echovirus, hépatites infectieuses Maladies génétiques et métaboliques • mucoviscidose, déficit en α 1-antitrypsine • Niemann-Pick Syndrome d'Alagille (paucité ductulaire syndromique) Autres : nutrition parentérale prolongée... | AUTRES CAUSES | CHOLESTASES EXTRAHÉPATIQUES | Infections maternofoetales Anomalies de conjugaison de bilirubine • maladie de Gilbert • maladie de Crigler-Najjar Hypothyroïdie Résorption d'hématome | Atrésie biliaire Autres anomalies des voies biliaires • kyste du cholédoque • lithiase biliaire |
| HÉMOLYSE | CHOLESTASES INTRAHÉPATIQUES | | | | | | | | |
| Incompatibilités maternofoetales • dans le système ABO • dans le système Rhésus Hémolyses constitutionnelles • maladie de Minkowski-Chauffard • déficits en G6PD et pyruvate-kinase | Infections postnatales • <i>E. Coli</i> • CMV, EBV, echovirus, hépatites infectieuses Maladies génétiques et métaboliques • mucoviscidose, déficit en α 1-antitrypsine • Niemann-Pick Syndrome d'Alagille (paucité ductulaire syndromique) Autres : nutrition parentérale prolongée... | | | | | | | | |
| AUTRES CAUSES | CHOLESTASES EXTRAHÉPATIQUES | | | | | | | | |
| Infections maternofoetales Anomalies de conjugaison de bilirubine • maladie de Gilbert • maladie de Crigler-Najjar Hypothyroïdie Résorption d'hématome | Atrésie biliaire Autres anomalies des voies biliaires • kyste du cholédoque • lithiase biliaire | | | | | | | | |

IV. 1. Ictères bénins

IV. 1. 1. Ictère simple

L'ictère simple (anciennement dénommé: ictère physiologique) est l'ictère néonatal le plus fréquent, mais devant rester un diagnostic d'élimination.

Il concerne 30 à 50 % des nouveau-nés sains, et est lié à un défaut physiologique néonatal de maturité de la glycuconjugaison de la bilirubine.

Il est très fréquent et n'apparaît que 24 à 48 heures après la naissance. L'enfant est jaune mais il ne présente aucun autre signe anormal. La taille du foie à la palpation est normale. La rate n'est pas augmentée de volume. Selles et urines sont normalement colorées. Cet ictère disparaît en moins de 3 semaines.

L'ictère physiologique intéresse des enfants bien portants, sans facteurs de risque avec un examen clinique normal et des urines claires. Il apparaît généralement au deuxième ou troisième jour de vie avec un maximum d'intensité autour du quatrième jour. Le taux de bilirubine sanguine ne dépasse pas 250 micromoles/litre et cet ictère disparaît spontanément dans les dix jours[17].

L'ictère physiologique est un ictère à bilirubine libre d'origine pré-hépatique. Il est lié à une immaturité hépatique et à un déséquilibre entre la production de la bilirubine et son élimination chez le nouveau-né.

Cet ictère peut être majoré par la prématurité (l'immaturité hépatique est alors plus importante), par une surproduction de bilirubine liée à une résorption d'hématome ou d'ecchymose, ou plus rarement par résorption d'une hémorragie plus profonde[17].

A. Caractéristiques :

- début après 24 heures de vie.
- isolé (examen clinique rigoureusement normal).
- ictère à bilirubine libre d'intensité modérée.
- décroissance vers J5–J6 de vie.

Il convient d'être particulièrement vigilant chez le prématuré pour lequel l'ictère est plus fréquent, plus prolongé, et plus intense, avec un risque neurologique plus élevé. Cette sévérité est liée à l'immaturité hépatique, à une concentration basse d'albumine, à une perméabilité élevée de la barrière hémato-cérébrale, et à un seuil de toxicité de bilirubine libre plus bas[8].

IV.1.2. Ictère au lait de mère

L'ictère au lait de mère survient chez environ 3 % des enfants nourris au sein. Il concerne habituellement des nouveau-nés à terme bénéficiant dès les premiers jours de vie d'une lactation maternelle abondante, et est lié entre autre à l'activité lipoprotéine-lipase importante du lait maternel entraînant une libération importante

d'acides gras, responsables d'une inhibition de la glycoconjugaison[36].

A. Caractéristiques :

- début vers J5–J6 de vie (ou faisant suite à un ictère simple).
- isolé (examen clinique rigoureusement normal).
- ictère à bilirubine libre d'intensité modérée.
- persistance plusieurs semaines.
- La disparition de l'ictère survient entre 4 et 6 semaines après la naissance.

L'abstention thérapeutique est de règle à l'heure actuelle, comme pour l'ictère simple (pas d'interruption de l'allaitement maternel, pas de chauffage du lait) [36] .

IV.2. Ictère pathologique

A. Ictère par incompatibilité Rhésus

Le facteur Rhésus est un antigène présent à la surface des globules rouges chez 85% des individus. 15% des personnes n'en possèdent donc pas : elles sont Rhésus négatif par rapport à la majorité Rhésus positif.

A.1. Explication du mécanisme

Lorsqu'une femme Rhésus négatif est enceinte et que le procréateur est Rhésus positif, l'enfant peut être Rhésus positif ou négatif selon les lois de la génétique. S'il est Rhésus négatif, il n'y a aucun problème. S'il est Rhésus positif, ses globules rouges sont considérés comme étrangers par sa mère.

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

Par contre, lors de l'accouchement, il y a toujours au niveau des saignements habituels un mélange des sangs. Quelques globules rouges de l'enfant passent dans la circulation de la mère. Ils provoquent en quelques jours la fabrication maternelle d'anticorps destinés à les détruire. Ces anticorps (agglutinines irrégulières) vont persister durant toute la vie de la mère[45] .

Lors d'une grossesse ultérieure, si le fœtus est Rhésus positif, les anticorps fabriqués quelques années auparavant vont traverser le placenta et attaquer les globules rouges du fœtus, provoquant une anémie hémolytique. Cette agression est d'importance variable. Au pire, elle entraîne la mort du fœtus in utero et l'avortement.

Parfois, le tableau est un peu moins grave : le bébé naît bouffi, empli d'œdèmes avec un gros foie et une grosse rate. Seule une réanimation massive peut parfois le sauver mais la mortalité reste élevée.

A un degré moindre, c'est l'hémolyse et l'ictère néonatal précoce qui apparaissent au cours des 24 premières heures de vie. Le nouveau-né est pâle et jaune tout à la fois. Rate et foie sont augmentés de volume. Le taux de bilirubine augmente rapidement et doit être surveillé en fonction de l'âge en heures de l'enfant. Le test de Coombs direct établit le diagnostic. Lorsque le taux est dans une zone dangereuse, l'exsanguino-transfusion est décidée.

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

Les gammaglobulines, injectées dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, sont éliminées après quelques semaines alors que les anticorps fabriqués par la mère persisteraient indéfiniment[36] .

B.Les ictères par incompatibilité sanguine dans le système ABO

Ils s'observent chez des nouveau-nés de groupe A ou B lorsque la mère est de groupe O. Toute femme du groupe O possède des anticorps anti-A et anti-B qui peuvent traverser le placenta et provoquer une hémolyse chez le fœtus. L'ictère est précoce : il apparaît avant 24-48 heures. Il est souvent modéré. Le test de Coombs direct est positif chez l'enfant. Toutefois, les risques d'ictère nucléaire sont identiques et une exsanguino-transfusion avec du sang O peut s'avérer nécessaire [6].

C.L'ictère nucléaire

A partir d'un certain taux (180 à 200 mg/l ou 340 $\mu\text{mol/l}$), la bilirubine sanguine libre, non hydrosoluble, peut se fixer sur les noyaux gris centraux du cerveau et entraîner une grave encéphalopathie. Des dosages modernes plus précis (bilirubine intra-érythrocytaire) permettent d'apprécier plus exactement les taux dangereux[9] .

D. Les ictères chole-statiques

Ces ictères sont dus à l'impossibilité d'évacuation dans l'intestin de la bile d'où l'augmentation de la bilirubine conjuguée hydrosoluble dans le sang et syndrome d'ictère par rétention.

Les voies biliaires qui véhiculent la bile du foie vers l'intestin sont formées :

- Des canaux biliaires intra-hépatiques qui se réunissent à la face inférieure du foie en un canal hépatique qui, prolongé par le canal cholédoque rejoint l'intestin. C'est la voie biliaire "principale".
- De la vésicule biliaire qui est un réservoir de bile situé à la face inférieure du foie et qui se draine par le canal cystique dans le canal cholédoque. Vésicule biliaire et canal cystique constituent la voie biliaire "accessoire".

Les malformations des voies biliaires extra-hépatiques sont l'agénésie (absence totale) ou le rétrécissement. Elles entraînent une rétention biliaire avec dilatation en amont de la malformation. Les malformations les plus graves sont celles qui touchent les canaux intra-hépatiques (atrésie des voies biliaires intra-hépatiques). Elles sont en effet inaccessibles à la chirurgie. Elles sont heureusement rares : 1/30 000 naissances[3].

V. Bilirubinogene :

Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120/90 jours. Ils sont ensuite détruits (c'est l'hémolyse). Cette destruction s'effectue en plusieurs étapes :

1. Ils sont ingérés par les macrophages (phénomène de phagocytose par des phagocytes), dans des petits vaisseaux sanguins, particulièrement ceux de la moelle osseuse et en moindre proportion par ceux de la rate et du foie .
2. L'hémoglobine, principal constituant des globules rouges est décomposée en ses constituants: globine (dont les acides aminés sont recyclés) et hème (dont le fer est libéré de la porphyrine).
3. L'hème est ensuite transformé en biliverdine par action de l'hème-oxydase (réaction d'oxydation produisant du monoxyde de carbone).
4. Puis la biliverdine est transformée en bilirubine dite « bilirubine libre » (encore appelée « bilirubine non conjuguée » ou « bilirubine indirecte ») , qui est éjectée dans le plasma ,cette forme « libre» de la bilirubine est toxique et

insoluble dans l'eau , elle s'associe donc à l'albumine qui jusqu'au foie joue le rôle de protéine transporteuse.

5. Chez l'individu sain, cette bilirubine libre est transformée (par le foie) en « bilirubine conjuguée » non toxique (phénomène dit de « conjugaison hépatique » consistant pour le foie à conjuguer cette molécule avec de l'acide glucuronique (dérivé du glucose) par glucurono-conjugaison.

La « bilirubine conjuguée », soluble sera en partie filtrée par le rein qui produit l'urobiline (retrouvée dans l'urine) , Toutefois, une partie de la bilirubine conjuguée est captée par les hépatocytes du foie et sécrétée dans la bile et donc injectée dans l'intestin grêle où elle sera ensuite dégradée par la flore intestinale via des enzymes bactériennes : est ainsi obtenue de la stercobiline, pigment brun donnant leur couleur brun foncé aux matières fécales [43].

VI. La physiopathologie de l'« ictère physiologique »

Elle peut schématiquement se résumer à un déséquilibre temporaire entre la production et l'élimination de la BD et fait référence à 3 facteurs plus ou moins associés selon les enfants :

- excès relatif de production (« fragilité érythrocytaire ») de BD native ou indirecte (au sens où elle nécessite la présence d'un inducteur pour donner la réaction de dosage par diazotation in vitro) dans le système réticulo-histiocytaire.
- « immaturité » de la glucurono-conjugaison hépatique de cette BD, préalable obligatoire à son élimination, des travaux très récents ont montré l'existence de variants génétiques dans la région qui code pour l'UDP glucuronyl-transférase associés à une fréquence/intensité accrue de l'ictère.
- « recyclage entéro-hépatique » [17] .

Chapitre II : métabolisme de bilirubine

Chapitre III : bilirubinémie

I .Mécanismes d'augmentation de la bilirubinémie

La concentration plasmatique normale de la bilirubine est inférieure à 20 $\mu\text{mol/L}$. Chez le sujet normal, la bilirubine est trouvée dans le plasma sous deux formes : une forme non conjuguée dont la concentration ne dépasse pas 15 $\mu\text{mol/L}$, et une forme conjuguée à l'acide glycuronique dont la concentration ne dépasse pas 5 $\mu\text{mol/L}$

A l'état normal, la principale source de bilirubine plasmatique est le macrophage où l'hémoglobine des hématies sénescents et dégradées. Chez le sujet normal, la bilirubine totale plasmatique est presque exclusivement représentée par la bilirubine non conjuguée. Celle-ci est très peu soluble en milieu hydrique. Elle est presque totalement liée à l'albumine, ce qui permet son transport plasmatique. De ce fait, la bilirubine non conjuguée ne peut franchir la barrière glomérulaire normale. Il n'y a donc pas de bilirubine non conjuguée dans les urines[29] .

La bilirubine non conjuguée transportée par l'albumine est captée au pôle sinusoidal des hépatocytes par des transporteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma. Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine captée est liée à d'autres protéines (les ligandines) et est acheminée vers le réticulum endoplasmique. La bilirubine glycuronyltransférase(ou bilirubine UDP glycuronosyltransférase) de la membrane du réticulum endoplasmique conjugue la bilirubine avec l'acide glycuronique[29] .

La bilirubine conjuguée est transportée vers le pôle biliaire de l'hépatocyte (canalicule biliaire). Elle peut alors être sécrétée dans la bile grâce à un transport actif, saturable, compétitif et sélectif. Le flux biliaire est généré par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires. Une diminution de sécrétion des acides biliaires entraîne une diminution du flux biliaire, ou cholestase. En cas de cholestase, la sécrétion de la bilirubine conjuguée peut être diminuée ou maintenue. Cela s'explique par le fait que les mécanismes de sécrétion des acides biliaires et de la bilirubine conjuguée impliquent des transporteurs indépendants. Il y a donc 2 formes de cholestase :

1. la cholestase ictérique, où il y a diminution de la sécrétion des acides biliaires et de celle de la bilirubine conjuguée.
2. la cholestase anictérique, où il y a diminution de la sécrétion des acides biliaires sans diminution de celle de la bilirubine conjuguée.

Une part de la bilirubine conjuguée formée dans l'hépatocyte (mais non encore excrétée) peut refluer dans le plasma. La bilirubine conjuguée plasmatique, hydrosoluble, non liée aux protéines plasmatique, passe librement à travers la barrière glomérulaire. Elle est donc retrouvée dans les urines. La clairance rénale de la bilirubine conjuguée du plasma est identique à celle de la créatinine.

Une augmentation prédominante de la bilirubinémie non conjuguée peut provenir d'une destruction augmentée de l'hémoglobine, ou d'une captation ou d'une conjugaison insuffisante de la bilirubine par l'hépatocyte. Une augmentation prédominante de la bilirubine conjuguée provient d'un défaut de sécrétion canaliculaire de la bilirubine conjuguée par l'hépatocyte[21].

II. Les hyper-bilirubinimies en périodenéonatale :

-Éléments Physiopathologiques :

Les ictères à bilirubine non conjuguée sont les plus fréquents chez le nouveau-né. Leur survenue est en rapport avec les particularités existant aux différentes étapes du métabolisme de la bilirubine en période néonatale.

La molécule de bilirubine, stable sous la forme de l'isomère 4Z-15Z (deux di-pyrroles intriqués autour d'un pont méthane) est insoluble en milieu aqueux, la position des di-pyrroles favorisant la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires, responsables de l'absence de polarité. La bilirubine provient de la dégradation oxydative de l'hème des hémoprotéines (hémoglobine principalement, myoglobine, cytochromes, catalases), par l'hème-oxygénase. Le jeûne, en augmentant l'activité de cette enzyme, favorise l'hyper-bilirubinémie. La production de bilirubine par le système réticulo-endothélial du nouveau-né est d'environ 17 μmoles par kg et par jour pendant les 5 premiers jours de vie soit 2 fois au moins la production d'un adulte. Cette surproduction de bilirubine décroît pour se normaliser 10 à 14 jours après la naissance. La bilirubine est transportée dans le sang par l'albumine en se fixant sur des sites de forte affinité saturables, et pour lesquels d'autres anions comme les acides gras ou certains médicaments peuvent être compétiteurs. Une quantité de bilirubine non liée en équilibre peut se fixer dans les lipides tissulaires.

Chez le nouveau-né, la capacité de liaison à l'albumine est parfois diminuée : hypo-albuminémie du prématuré, hypoxie et acidose responsable d'un excès de protons interférant avec la liaison[43].

Dans l'hépatocyte, la bilirubine, après traversée de la membrane sinusoïdale via des transporteurs, est véhiculée dans le cytosol, principalement par la glutathion-S-transférase B ou ligandine, jusqu'à son site de métabolisation. Elle est alors glucuroconjuguée par l'uridine-diphospho-glucuronosyl-transférase (UGT1A1), enzyme du réticulum endoplasmique appartenant à la superfamille des UGT.

Cette enzyme catalyse l'estérification par l'acide glucuronique d'une ou de deux chaînes propioniques, formant des dérivés polaires : les mono- et diglucuronides de bilirubine. Parmi les 16 UGT humaines qui ont été identifiées, seule l'UGT1A1 est physiologiquement active pour prendre en charge la glucuroconjugaison de la bilirubine *in vivo*, et seuls les hépatocytes expriment a priori une activité. Le gène est situé sur le chromosome 2 en position 2q37. Avant la naissance, la bilirubine du fœtus est éliminée par la mère (clairance placentaire). La rétention de bilirubine non conjuguée, dans les jours qui suivent la naissance, induit les processus de maturation des protéines hépatocytaires. L'efficacité optimale du métabolisme n'est atteinte qu'à partir de l'âge de 3 mois. Après excrétion dans la bile, les glucuronides sont transformés dans l'intestin :

Déconjugaison par les bêta-glucuronidases de la muqueuse, réabsorption de bilirubine non conjuguée (cycle entéro-hépatique) et réductions par les bactéries intestinales (formation d'urobilinogènes et composés apparentés, les mono et diglucuronides de bilirubine oxydés en urobiline, pouvant être réabsorbés et excrétés dans les urines. L'apparition d'une coloration des urines témoigne d'une mise en route de la conjugaison, la réabsorption intestinale de la bilirubine chez le nouveau-né est quantitativement supérieure à celle de l'adulte, car l'absence de flore bactérienne digestive à la naissance ne permet pas la transformation de la bilirubine conjuguée en urobilinogènes et est augmentée par le jeûne [31].

Toute augmentation de la bilirubinémie traduit une anomalie pouvant survenir à toutes les étapes du métabolisme de la molécule. Selon l'étiologie, la cinétique de croissance ou de décroissance de la bilirubinémie et les fractions de bilirubine circulantes seront différentes : on parlera d'ictère à bilirubine non conjuguée, conjuguée ou mixte. Dans des conditions normales, le nouveau-né est cependant particulièrement prédisposé à développer un ictère à bilirubine non conjuguée : surproduction de bilirubine (renouvellement rapide des globules rouges), métabolisme hépatique transitoirement limité cause du délai d'induction des processus

hépatocytaires et réabsorption intestinale accrue de la bilirubine dé-conjugée. Des ictères à bilirubine conjuguée ou mixtes peuvent cependant être observés en période néonatale, et ne sont pas détaillés ici. Ayant le plus souvent pour origine une cholestase, ces ictères toujours pathologiques nécessitent rapidement un diagnostic étiologique pour leur prise en charge médicale optimale. L'hyper bilirubinémie conjuguée peut s'accompagner d'une élévation de la bilirubine non conjuguée (saturation du métabolisme hépatocyttaire) pouvant être toxique chez un nouveau-né hypo-albuminémique ou en acidose[41] .

III. Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatale

❖ Production augmentée de bilirubine en période néonatale

Dans les premiers jours de vie, la production de la bilirubine est augmentée. Celle-ci est le reflet d'une polyglobulie physiologique chez le nouveau-né associée à une durée de vie diminuée des érythrocytes, mais aussi de l'activité importante de l'hème oxygénase. La production de bilirubine chez un nouveau-né est estimée à 8,5 mg/kg/24 h, soit deux à trois fois plus élevée que chez l'adulte[32] .

❖ Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale

Une élimination diminuée de la bilirubine dans les premiers jours de vie impliquant une conjugaison hépatique diminuée du fait :

- ✓ de l'immaturité hépatique : l'activité de la glycuronyltransférase débute après la naissance et dépend de la qualité et de la quantité d'alimentation,
- ✓ d'un cycle entéro-hépatique augmenté,
- ✓ élimination digestive diminuée.

L'ictère dit « physiologique » du nouveau-né est le reflet d'un déséquilibre d'adaptation, entre cette production de bilirubine augmentée et cette élimination de la bilirubine diminuée, se traduisant par un excès de bilirubine non conjuguée ou libre dans le sang. Il se manifeste généralement vers le deuxième ou troisième jour de vie[4].

III.1. Caractéristiques propres au métabolisme néonatal (J0-J15)

- ✓ L'hème oxygénase est 8 fois plus concentré chez le nouveau-né que chez l'adulte et la masse de globules rouges (à demi-vie plus courte) est plus importante.
- ✓ L'activité de l'UGT1A1 dans les 10 premiers jours de vie est réduite (1 % de celle de l'adulte). De plus, l'expression de son gène varie entre les individus (facteurs familiaux et ethniques).
- ✓ L'excrétion de la bilirubine conjuguée est immature et le cycle entéro-hépatique est beaucoup plus actif que chez l'adulte du fait d'une colonisation bactérienne faible et d'une activité augmentée de la β -glycuronidase.

Chez tous les nouveau-nés il existe donc un déséquilibre physiologique entre production et élimination de la bilirubine. Un nouveau-né produit autour de 15 μ moles/kg de bilirubine par jour soit plus du double de la production d'un adulte et ce jusqu'à 2 semaines de vie postnatale.

Presque tous les enfants vont présenter dans la première semaine une bilirubinémie dépassant la limite supérieure de l'adulte (17 μ moles/L. ictère à bilirubine non conjuguée. Il apparaît entre le deuxième et troisième jour, progresse jusqu'à J5-J7 puis régresse et disparaît avant J15. L'évolution physiologique de la bilirubinémie dépasse la période d'observation du nouveau-né en maternité dès qu'elle est inférieure à 8 jours. La bilirubinémie doit être interprétée selon l'âge postnatal en heures (rapidité d'évolution). Tout ictère des 24 premières heures de vie est à considérer comme pathologique (et d'origine hémolytique jusqu'à preuve du contraire). L'ictère à bilirubine conjuguée est beaucoup plus rare et prolongé ; il n'est pas le propos de cette table ronde[17].

L'ictère « physiologique » reste de définition très imprécise au vu des importantes variations de bilirubinémies « normales » observées pour le même âge postnatal en heure au sein d'une population sans pathologie. C'est un diagnostic d'élimination : les valeurs de bilirubinémie doivent être inférieures au 95^e percentile sur le nomogramme de Buthani et aux valeurs d'indication thérapeutique[26].

Un ictère pathologique résulte de la combinaison du déséquilibre physiologique production/élimination de la bilirubine associé à :

- **des difficultés d'adaptation néonatales** : déshydratation ,polyglobulie, alimentation insuffisante...
- **et/ ou une situation fragilisant la barrière hémato-encéphalique:** prématurité, hypoxie, acidose métabolique.
- **et /ou une pathologie sous-jacente** : infection, processus hémolytique immunologique ou corpusculaire, anomalie génétique familiale de l'UGT1A1.
- Un raisonnement face à l'ictère basé sur un métabolisme en adaptation permet aussi
- **d'identifier** au sein d'une **population de nouveau-nés** ceux **à risque d'hyper-bilirubinémie sévère.**
- **d'orienter la démarche étiologique d'un ictère à bilirubine libre dans 2 directions** : les ictères par augmentation de production de bilirubine (hémolyse) survenant avant 48 heures de vie et les ictères par anomalies d'élimination qui se manifestent généralement après 72 heures de vie[31] .

III.2.Physiopathologie

Pendant la vie intra utérine, la bilirubine produite par le fœtus est conjuguée et épurée par le foie de la mère. A la naissance, quelques jours sont nécessaires pour que les mécanismes d'épuration propres du nouveau-né parviennent à équilibrer la production de pigment. Alors, il y a une accumulation de bilirubine, Cette accumulation peut être secondaire à une production excessive de bilirubine, et/ou à une élimination déficiente le plus souvent liée à une anomalie de la conjugaison au niveau de l'hépatocyte ou enfin à une augmentation de la réabsorption intestinale entraînant un ictère cutané muqueux et conjonctivale et une hyperbilirubinémie. La connaissance du métabolisme de la bilirubine est importante pour rechercher l'étiologie d'une HB. Cependant, il est possible qu'aucune étiologie ne soit retrouvée[51].

III.3.Formation de la bilirubine.

En période néonatale, il y a accumulation de bilirubine, en effet les globules rouges du nouveau-né ont une demi-vie plus courte l'hème oxygénase secrété est très actif[33].

La production de bilirubine (pour 90%) provient du catabolisme de l'hème, celui-ci étant le seul substrat possible. L'hème présent au sein de l'hémoglobine et d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes, les catalases, les peroxydases. La destruction de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes sénescents circulants est responsable d'environ 75% de la production journalière de bilirubine du nouveau-né. Les autres sources de production sont d'une part le catabolisme de l'hème libre et de l'hème contenu dans les autres hémoprotéines et d'autre part la lyse d'érythroblastes ou d'érythrocytes non sénescents.

Le nouveau-né à terme synthétise environ 8,5 mg de bilirubine/Kg/jr, ce qui correspond à plus du double de la production journalière de bilirubine d'un adulte. La dégradation de l'hème a lieu au niveau du réticulum endoplasmique des tissus réticulo-endothéliaux (rate, foie et moelle osseuse) mais aussi dans d'autres tissus. Son oxydation est catalysée par l'hème-oxygénase et produit de la biliverdine qui est-elle même réduite par la biliverdine-réductase pour Synthétiser la bilirubine L'hème-oxygénase est huit fois plus concentrée dans le foie du nouveau-né que dans celui de l'adulte .Elle est stimulée par le jeûne, le stress et certaines toxines[35].

L'hémolyse physiologique est chez le nouveau-né deux fois plus élevée qu'aux autres âges de la vie Dans toutes les situations aggravant l'hémolyse (maladies hémolytiques néonatales immunologiques, rhésus, ABO, ou constitutionnelles telle que le déficit en G6PD) cette production est accrue et les ictères sont souvent intenses.

La synthèse importante de bilirubine chez le nouveau-né est en partie expliquée par une durée de vie plus courte des érythrocytes fœtaux (88 jours), une masse de globules rouges élevée par rapport au poids de l'enfant, et une production de bilirubine non érythrocytaire non négligeable[33] .

Au cours de son cheminement vers le foie, la bilirubine peut se lier aux membranes des cellules muqueuses ou cutanées et provoquer l'ictère cutané muqueux. Puis la bilirubine est captée avidement par les protéines de surface de l'hépatocyte et se lie à des transporteurs intracellulaires dont la ligandine (ou protéines Y ou Z) .La ligandine est faiblement synthétisée au cours de la vie foetale, sa synthèse augmente au cours des premiers jours de vie, elle est inductible par le phénobarbital. La bilirubine est transportée jusqu'au réticulum endoplasmique où a lieu la conjugaison à l'acide uridine-diphospho-glucuronosyl (UDPG),catalysée par l'UDPG transférase

(UDPGT). La synthèse de l'UDPGT est déterminée par un gène localisé sur le chromosome 2 (locus 2q37). Ce gène est composé de 4 exons communs, de 13 exons variables (A1 à A13) et d'un promoteur qui régule son expression. La complexité de cette carte génomique peut expliquer en partie la fréquence des ictères néonataux d'origine indéterminée, par exemple on a mis en évidence des mutations de l'exon A1 et du promoteur qui peut affecter la conjugaison de la bilirubine, c'est le cas de la maladie de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar[23] .

Pendant la période foetale, entre 17 et 30 SA, l'activité de l'UDPGT au niveau du foie est seulement à 0,1% des valeurs de l'adulte et cette activité augmente à 1% entre 30 et 40 SA. D'où l'utilisation du passage Trans-placentaire comme voie prédominante de l'élimination de la bilirubine. A la naissance l'activité de l'UDPGT s'accroît au cours des premières semaines de vie pour atteindre une activité identique à celle de l'adulte entre 6 et 14 semaines d'âge post-natal.

Chez l'adulte, la bilirubine conjuguée est réduite en stercobiline et en urobiline par des bactéries intestinales, une faible fraction est hydrolysée en BNC puis est réabsorbée dans la circulation portale. Chez le nouveau-né, l'intestin est quasiment stérile et la réduction de la bilirubine en stercobiline ne peut se faire. La BNC est réabsorbée et intègre le cycle entéro -hépatique. Le méconium contient d'importantes quantités de bilirubine qui peuvent être réabsorbées si l'élimination méconiale est retardée[13] .

III.4. Rôle antioxydant de la bilirubine.

Malgré sa potentielle toxicité, la bilirubine peut avoir un rôle physiologique important et bénéfique: en effet, au cours d'un stress oxydatif dans un contexte d'infection, d'hypoxie ou d'ischémie, l'environnement cellulaire est exposé à une importante concentration de radicaux libres qui sont captés par la bilirubine, celle-ci s'oxyde et se transforme en biliverdine. Chez le nouveau-né, il semble qu'il existe une relation positive entre le taux de bilirubinémie et l'activité antioxydante. La bilirubinémie de nouveau-nés malades atteints d'insuffisance cardiaque ou de sepsis est plus basse que celle des enfants sains, suggérant que de la bilirubine est consommée pour faire face au stress oxydatif[15] .

III.5. Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine.

La toxicité neurologique de la bilirubine, substance potentiellement mortelle, est décrite depuis la fin du XIX^{ème} siècle. En situation physiologique, il existe un taux de bilirubine intracellulaire bas. Mais en cas d'augmentation de sa biodisponibilité la bilirubine exerce sa toxicité en altérant certaines fonctions vitales de la cellule aboutissant à une apoptose ou une nécrose cellulaire[19].

III.6. Variations physiologiques

Plusieurs facteurs peuvent faire varier le taux de bilirubine dans le sang :

- le sexe : les valeurs sont plus élevées chez l'homme (+ 20 %) ;
- la grossesse : on observe une diminution progressive lors des 2 premiers trimestres ; la prise de certains médicaments. La bilirubine augmente avec les diurétiques et la rifampicine. Elle diminue avec les inducteurs enzymatiques (phénobarbital), le clofibrate, le féno-fibrate et l'acide acétyl-salicylique.

IV. Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau :

Lors d'une HB, la bilirubine diffuse dans le cerveau mais sa concentration dans le LCR et au niveau des cellules cérébrales est limitée par un retour actif de la bilirubine vers le plasma grâce à des protéines spécifiques de transport. Ces mécanismes en situation physiologique protègent le cerveau de l'HB.

Cependant dans certaines situations, ils sont dépassés. Une analyse génétique des protéines de transport a été menée par Huang et al qui ont mis en évidence différents variantes géniques de ces protéines. Cela peut expliquer en partie la susceptibilité interindividuelle à la bilirubine. L'inhibition de ces protéines par des médicaments est aussi possible. En effet, la ceftriaxone, l'érythromycine, la rifampicine, le vérapamil et le propranolol ont été identifiés comme inhibant l'action des glycoprotéines-P provoquant une augmentation des concentrations intracérébrales de bilirubine[12].

IV.1. la bilirubine libre :

Chez un nouveau-né malade, la capacité de liaison de l'albumine est plus basse que chez un nouveau-né sain, et le taux d'albumine plasmatique est souvent plus bas, il en résulte une capacité de liaison beaucoup plus faible. D'autres facteurs tel que l'administration d'acides gras, le pH, l'administration de certains médicaments ont été

incriminés pour affecter la liaison de la bilirubine à l'albumine. Certains médicaments ayant une forte affinité pour l'albumine peuvent entrer en compétition avec le site de fixation de la bilirubine à l'albumine.

Robertson et al ont étudié les effets de nombreux médicaments utilisés en néonatalogie sur le déplacement de la bilirubine liée à l'albumine. Les médicaments considérés comme dangereux sont ceux qui augmentent de plus de 20% la concentration de bilirubine libre. La liste de ces médicaments comprend plusieurs antibiotiques de la famille des bêta-lactamines dont la ceftriaxone qui est remplacée en pratique par le cefotaxime, et d'autres antibiotiques de la famille des sulfamides qui sont peu utilisés en néonatalogie[42].

IV.2.Mécanismes biochimiques de la neurotoxique :

La bilirubine libre a un effet toxique direct sur le système nerveux et interfère avec différentes fonctions vitales de la cellule. Tout d'abord, elle est à l'origine d'une altération de la régulation des flux calciques qui provoquent un oedème cellulaire et une accumulation intracellulaire de calcium, mais aussi de sodium et de chlore qui peuvent déclencher les mécanismes d'apoptose ou provoquer une nécrose cellulaire[1].

V. Diagnostic biologique de l'hyper-bilirubinémie

V.1 .Bilirubine plasmatique:

Le dosage de la bilirubine totale reste l'examen clé pour diagnostiquer l'ictère et sa sévérité et sur laquelle repose la décision thérapeutique. Il se base sur le dosage de la bilirubine et ses composants (bilirubine totale, directe et indirecte) au laboratoire par la méthode de diazotation. Le sérum prélevé doit être conservé à l'abri de lumière jusqu' au dosage. Le dosage de bilirubine standard ne tient pas compte de la forme liée et non liée à l'albumine.

Le prélèvement sanguin peut se faire au niveau de la veine .L'échantillon capillaire est également valable. On dit qu'il y'a une hyper-bilirubinémie libre pathologique lorsque le taux est :

- ✓ Supérieur à 10% du poids du corps pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500.
- ✓ Supérieur à 250 mmol/l pour un nouveau-né de poids de naissance supérieur à 2 kg 500

A côté du dosage du taux total de la bilirubine, celui de la bilirubine non liée à l'albumine par une technique à la peroxydase, on peut ainsi juger de la sévérité de l'hypér-bilirubinémie et discuter l'administration de l'albumine. Il faut cependant savoir que plusieurs facteurs sont susceptibles d'augmenter le taux de bilirubine libre comme l'hypo-albuminémie, l'acidose, l'hypoxie, l'hypothermie, et certains antibiotiques comme l'oxacilline et la gentamycine[25].

IV .2.Test de coombs direct:

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

La négativité habituelle de ce test est expliquée par des sites antigéniques réactionnaires peu nombreux et situés à de grandes distances les uns des autres fixant ainsi peu d'anticorps Immunoglobulines G[6].

IV.3. Test de coombs indirect:

Il consiste à mettre des globules rouges rhésus positif, en contact avec le sérum de la mère rhésus négatif. Si la mère est immunisée, les globules rouges rhésus positif se chargent en anticorps. La réaction est révélée par une agglutination en présence d'un sérum antiglobuline [6]

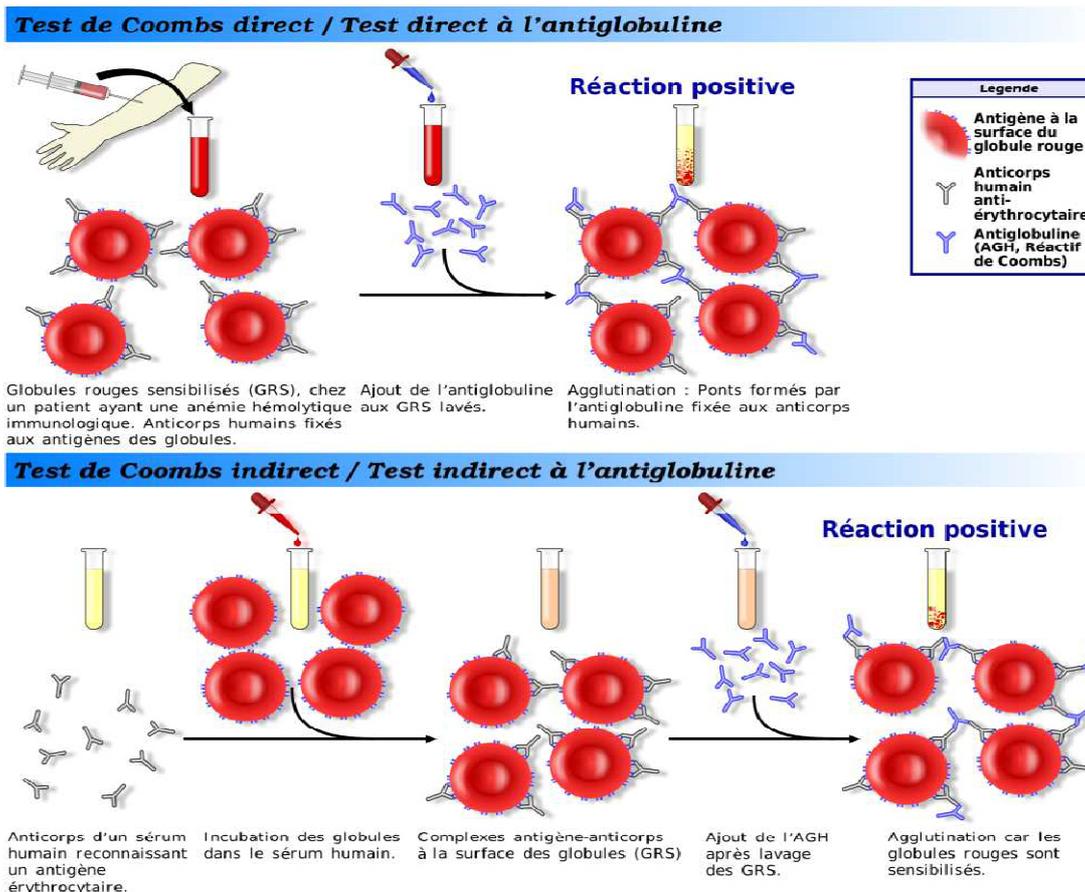


Figure 08: test combs directe et indirecte

VII. Les traitements

Des traitements sont mis en place lorsque le taux de la bilirubine sanguine est pathologique. Pour définir ce caractère pathologique, on prend en compte les critères décrits précédemment, ainsi que la date de survenue de cet ictère.

Plusieurs traitements sont possibles, la photothérapie étant généralement le traitement de première intention dans le cadre d'un ictère pathologique, l'exsanguino-transfusion le dernier recours.

VII.1. La photothérapie

La photothérapie est le traitement symptomatique de l'ictère à bilirubine libre pour empêcher toute toxicité cérébrale due au franchissement de la barrière hématoencéphalique par la bilirubine libre liposoluble. Les rayons lumineux émis par la photothérapie vont transformer par voie transcutanée la bilirubine libre non conjuguée liposoluble en photo dérivés hydrosolubles non toxiques éliminés ensuite dans les urines et dans les selles[38].

Il existe différents types de photothérapie qui se distinguent par leur intensité lumineuse telles que la photothérapie classique ou la photothérapie intensive. Néanmoins, la mise en place d'une photothérapie a des effets indésirables tels que la déshydratation ou l'hyperthermie. Sa mise en place et sa surveillance doivent être rigoureuses pour prévenir ces risques[28].

La photothérapie convertit la bilirubine en photo-isomères jaunes et en produits d'oxydation incolores, moins lipophiles que la bilirubine et ne nécessitant pas de conjugaison hépatique pour l'excrétion. Les photo-isomères sont principalement excrétés dans la bile et les produits d'oxydation principalement dans l'urine[20].

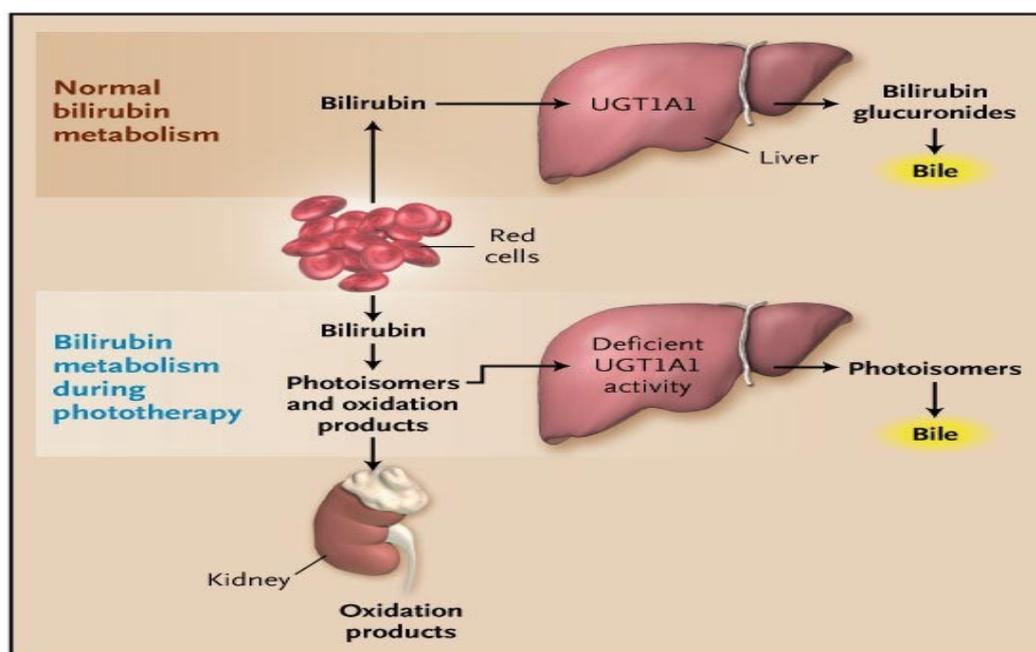


Figure 09: traitement de bilirubine par la photothérapie

A. Mode d'action

Le mécanisme d'action consiste, sous l'action d'un rayonnement lumineux, en une photo-isomérisation de la bilirubine non conjuguée en trois isomères facilement éliminables. Ce procédé irréversible, transforme la bilirubine en un isomère structural appelé lumirubine qui sera excrète dans la bile et les urines. La lumirubine est hydrosoluble et possède un pic d'absorption de 453 nm. La photothérapie agit sur la bilirubine indirecte présente sous l'épiderme à une profondeur de 2 MM.

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

Les équipements de photothérapie peuvent être classés selon leur niveau d'irradiance. L'irradiance représente la quantité d'énergie lumineuse délivrée par surface. Elle s'exprime en $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Une photothérapie conventionnelle présente généralement des niveaux d'irradiance de l'ordre de 8 à 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. La photothérapie est considérée intensive pour des niveaux d'irradiance supérieurs à 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ou d'éclairement énergétique supérieur à 3 mW/cm^2 [52].

B. Efficacité

La rapidité d'élimination de la bilirubine non conjuguée au cours de la photothérapie dépend de trois grands processus :

- La rapidité d'altération de la bilirubine par la photothérapie.
- Du transport des photocomposés hydrosolubles de la peau vers la circulation sanguine.
- De l'excrétion de ces composés par le foie et par le rein .

Cette élimination de la bilirubine dépendra de plusieurs paramètres techniques :

- Des qualités spectrales de la lumière délivrée (longueur d'onde).
- l'intensité de la lumière.
- la surface corporelle exposée.
- l'épaisseur et de la pigmentation de la peau.
- Le taux de bilirubine.
- la durée d'exposition.
- la cause de l'hyper-bilirubinémie.
- la distance entre l'enfant et la source lumineuse (une distance de 20 à 30 cm entre la source lumineuse et l'enfant est recommandée).

Plus le taux initial de bilirubine totale sérique sera élevé, plus la diminution sera rapide sous traitement par photothérapie[28].

VII.2. L'exsanguino-transfusion

Elle est pratiquée dans le cas d'ictères hémolytiques sévères principalement. En effet, l'hyper bilirubinémie majeure risque d'entraîner une neurotoxicité grave et irréversible.

L'exsanguino-transfusion est une méthode lourde consistant à remplacer la masse sanguine du nouveau-né de deux à trois fois sa volémie. On remplace le sang de celui-ci par du sang frais contenant des hématies compatibles avec les groupes sanguins de la mère et de l'enfant. Cette méthode permet d'extraire les anticorps maternels circulants[47].

L'exsanguino-transfusion est rarement pratiquée depuis que des mesures prophylactiques (dont la prévention d'allo immunisation anti-D) ont été mises en place pendant la grossesse et que nous décrivons ultérieurement[18].

❖ Efficacité

Cette technique permettrait de faire baisser le taux de bilirubine totale de 50% rapidement lors d'un échange de deux masses sanguines[18].

VII. 3. Les agents médicamenteux

- **les métallo-porphyrines** agissent en inhibant l'hème oxygénase donc en limitant la production de biliverdine puis de bilirubine. Elles ne sont pas utilisées en France et sont plutôt réservées au traitement des ictères ABO.

- **le phénobarbital (Gardéнал)** agit en favorisant la synthèse des protéines Y et Z et la synthèse de l'enzyme glycuronyl transférase. L'utilisation du Gardéнал est actuellement réservée à l'ictère de la maladie de Crigler Najjar du type II.

- **le clofibrate** (Lipavlon) agit en favorisant la synthèse de l'enzyme glycuronyltransférase, il est couramment utilisé chez l'enfant prématuré[16].

Chapitre IV : matériel et méthode

I. Objectif

- L'étude biologique des ictères néonatales via le dosage de la bilirubine sérique (totale et conjuguée) chez les nouveau-nés ictériques et non ictériques sur des prélèvements sanguins.

II. Echantillonnage

II.1-Population d'étude

L'échantillonnage s'est réalisé dans le laboratoire central et dans le service de pédiatrie/néonatalogie de l'EPH Ain bessem . Il inclut 60 nouveau-nés âgés de 0 à 26 jours de vie dont 20 ictériques et 40 apparemment sains.

II. 2- Méthode analytique

II.2. 1-Phase pré-analytique

Les prélèvements sanguins ont été réalisés dans des tubes secs stériles. Ces échantillons ont été centrifugés à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes. .

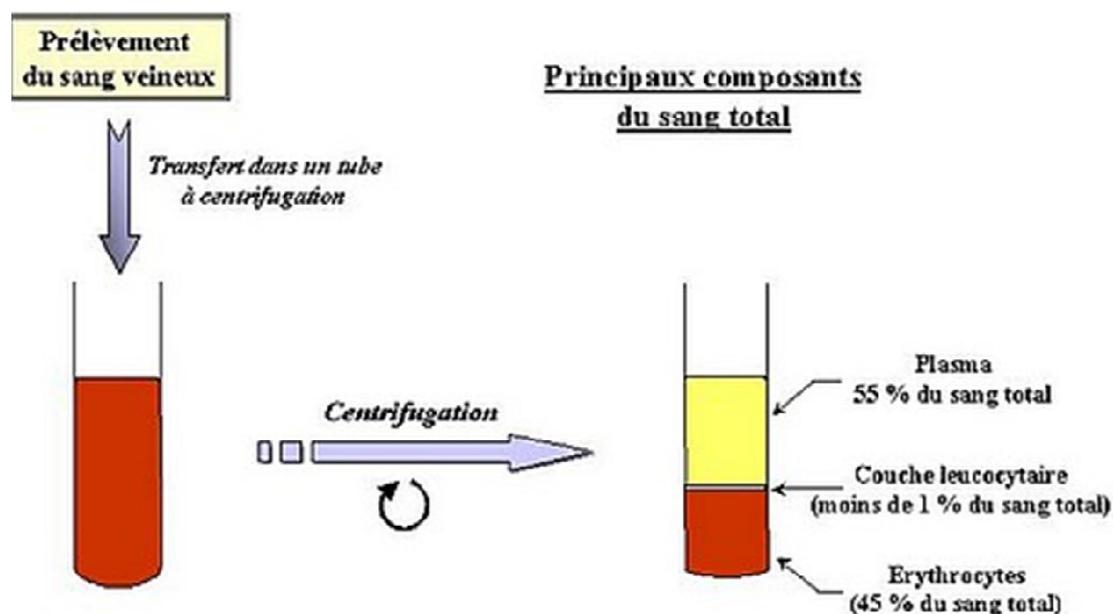


Figure 10 : les principaux composants du sang après centrifugation.

II.2.2-Phase analytique

II.3.Principe de la réaction du dosage de la bilirubine

A-bilirubine conjuguée (directe)

La bilirubine conjuguée (bilirubine directe) présente dans le sérum réagit directement avec le sel de diazonium de l'acide sulfanilique, pour former de l'azobilirubine qui absorbe à 550nm.

B.bilirubine totale (directe et indirecte)

En présence de DMSO (diméthylsulfoxyde), la bilirubine conjuguée (directe) et non conjuguée (indirecte) réagit avec le sel de diazonium de l'acide sulfanilique, pour former l'azobilirubine, qui absorbe à 550nm.

II.4-Mode opératoire

II.4.1.Reactif :

Solution de ac.sulfanilique : réactif A

Solution de caféine : réactif B

Solution de tartrate : réactif C

Solution de nitrite de sodium : réactif D



Photo 01 : les réactifs de dosage de la bilirubine

Tableau 02 : Mode opératoire du dosage de la bilirubine sérique totale

| Technique | Bilirubine totale(blanc) | Bilirubine totale (référence) |
|---|--------------------------|-------------------------------|
| Réactif A | 100ml | 100ml |
| Réactif D | - | 1 goutte |
| Réactif B | 500ml | 500ml |
| Echantillon | 100ml | 100ml |
| Mélanger et laisser 10 min a T ambiante (20-25°C) | | |
| Réactif C | 500ml | 500ml |
| Mélanger puis incuber àT ambiante (20-25).lire exactement au bout de 5min | | |

❖ **Lecture**

Longueur d'onde :(578)

Blanc :le contenu de BL

Cuvette : 1 cm de trajet optique

Stabilité de la coloration : 1 Heure minimu

Tableau 03 : Mode opératoire du dosage de la bilirubine sérique directe

| Technique | Bilirubine directe(blanc) | Bilirubine directe (référence) |
|---|---------------------------|--------------------------------|
| Réactif A | 100ml | 100ml |
| Réactif D | - | 1 goutte |
| Solution saline | 200ml | 200ml |
| Echantillon | 100ml | 100ml |
| Mélanger puis incuber àT ambiante (20-25).lire exactement au bout de 5min | | |

❖ **Lecture**

Longueur d'onde :(546)

Blanc :le contenu de BL

Cuvette :1 cm de trajet optique

II .4.2.Protocole :

1.mettre 100ml de réactif A Dans les 4 tubes, tube de bilirubine totale dosage(BTD), tube de bilirubine totale d'échantillon (BTE), tube de bilirubine directe (BDD), tube de bilirubine directe d'échantillon (BDE).

2. ajouter une goutte de réactif D dans tube de (BTE) et dans tube de (BDE),

3. ajouter500ml de réactif B dans tubesde (BTD, BTE).

4. ajouter 200 ml de solution saline dans tubes (BDD, BDE).

5. ajouter 1000 ml de sérum dans 4 tubes (BTD, BTE, BDD, BDE).le tube de(BTE) coloré en rouge

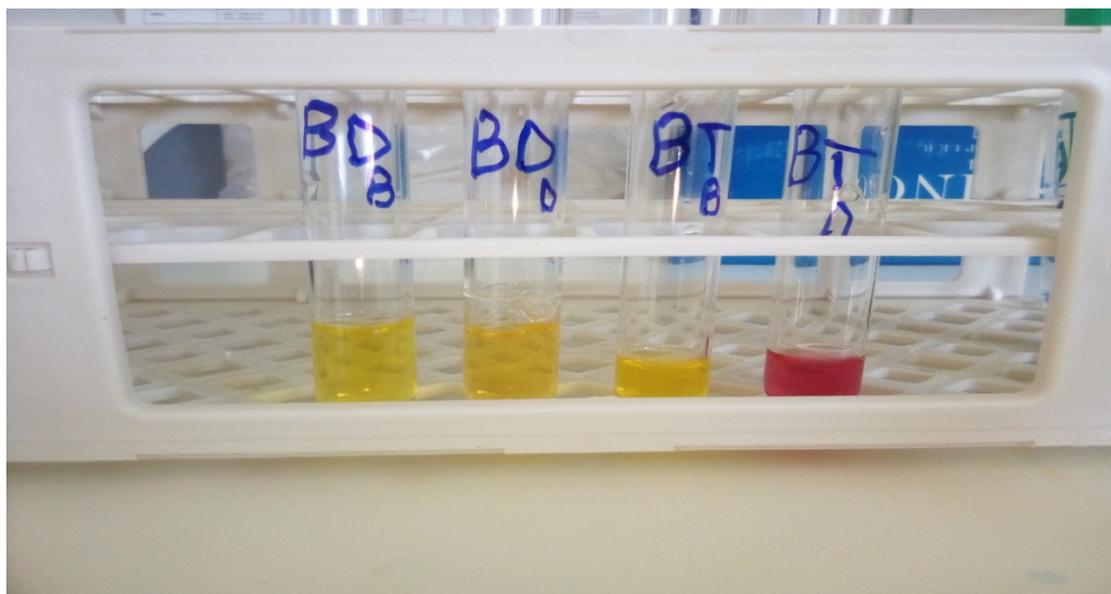


Photo02 : observation la coloration rouge dans le tube de bilirubine totale d'échantillon.

6. ajouter 500ml de réactif c dans tubes de (BTD, BTE).le tube (BTE) en vert.
7. Mélanger puis incuber .lire exactement au bout de 5min.



Photo03 :observation la coloration verte dans le tube de bilirubine totale d'échantillon.

❖ Calculs

Abs. ESSAI X10 ,8=mg de bilirubine totale /dl

Abs. ESSAI X14 ,4= mg de bilirubine totale /dl

Unités SI

(Mg/dl) x17, 1=umol/L

❖ Remarque

Si la quantité d'échantillon disponible est faible ,on peut utiliser 50ul au lieu de 0,2 ml, en maintenant les volumes des réactifs ,puis multiplier les résultats par

F=43,2 (bilirubine totale)

F=57 ,6(bilirubine directe)

❖ Performance, caractéristique de fonctionnement

Le fonctionnement du produit dépend tant du réactifs que du système de lecture manuel ou automatique a permis d'obtenir les données suivantes :

Sensibilité comme limite de détection : 0 ,1mg /dl

Linéarité : l'essai est linéaire jusqu' a 25mg/dl. Pour des concentrations supérieure à 15mg/dl, lecture de coloration obtenue (abs>environ 1 ,500) peut s'avérer difficile à l'aide de spectrophotomètres non numériques.-il conseillé de diluer au 1 /10 l'échantillon avec la solution saline (Nacl à 0 ,9%).Multiplier le résultat final par 10

Exactitude :le pourcentage de récupération est de 96, 3

Coefficient de variation dans la série : 1.64%

Coefficient de variation entre la série : 1,98%

Justesse .les résultats obtenus avec le réactif ne se pas significativement différentes par rapport au réactif de référence considéré.

3. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel de Microsoft. Les résultats sont présentés sous forme de Moyenne, les écarts types.

Chapitre v : résultat et discussion

Tableau 04: Représente la concentration de bilirubine totale et les moyennes et les écarts types chez nouveau-nés.

| AGE | 6J | 12J | 18J | 20J | 22J | 26J |
|------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Bilirubine totale mg/L | 120 | 90 | 90 | 10 | 78 | 53 |
| | 124,3 | 78,6 | 172 | 6 | 97 | 6 |
| | 110 | 45 | 157 | 4 | 100 | 93 |
| | 100 | 154 | 107 | 4 | 39 | 61 |
| | 130 | 7,2 | 160 | 5 | 49 | 65 |
| | 140 | 34 | 104 | 48 | 95 | 85 |
| | 150 | 85 | 177 | 55 | 12 | 47 |
| | 160 | 48 | 128,2 | 7 | 3 | 32 |
| | 148,6 | 41 | 133,4 | 96 | 5 | 48 |
| | 139,1 | 42 | 122,8 | 87 | 81 | 90 |
| Moyenne | 132,2 | 62,48 | 143,94 | 32,2 | 55,9 | 58 |
| ecarte type | 18,894032 | 41,0464452 | 28,3517666 | 36,4959663 | 39,3430779 | 27,2070252 |

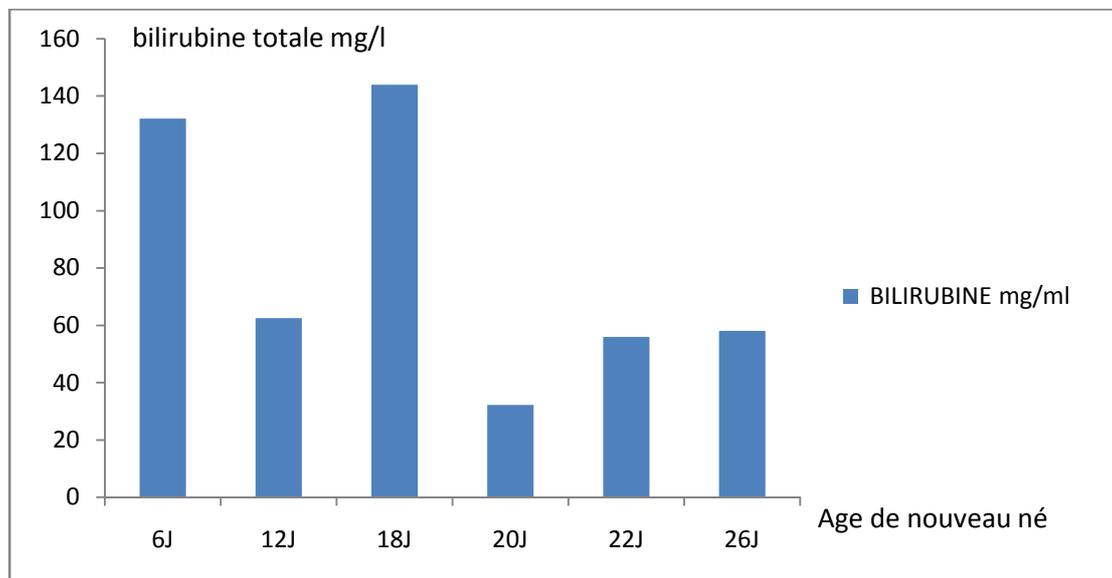


Figure 11: Représente la concentration de bilirubine totale en fonction d'âge de nouveau-né.

A partir le tableau et le graphe qui représente la concentration de la bilirubine totale mg /l en fonction de l'âge chez nouveaux nés, on obtient :

Chez nouveau ne a 6J : la concentration de la bilirubine totale est 132,2 mg /l

Chez nouveau ne a 12J : la concentration de la bilirubine totale est 62 ,48 mg /l

Chez nouveau ne a 18J : la concentration de la bilirubine totale est 143 ,94 mg /l

Chez nouveau ne a 20J : la concentration de la bilirubine totale est 32 ,2 mg /l

Chez nouveau ne a 22J : la concentration de la bilirubine totale est 55,9 mg /l

Chez nouveau ne a 26J : la concentration de la bilirubine totale est 58 mg /l

on obtient augmentation de concentration de BT chez nouveau-né à 6j et 18j parce que les valeurs sont respectivement 132,2 et 143,94 supérieure à la valeur normale 120 mg/l ce qui signifie que il ya probablement un ictère physiopathologique (c-a –d augmentation de la bilirubine),mais les autres nouveaux nés à age 12j,20j ,22j,26j ont des valeurs inférieures à 120mg /L donc il s agit d un ictères physiologique .

Si $BT > 120$ signifie il Ya un l'ictère physiopathologique chez nouveau-né et les causes sont:

- ✓ Ictère néonatale pathologique
- ✓ Incompatibilité feoto-maternelle (rhésus ABO)
- ✓ Maladie hépatique
- ✓ Maladie Gilbert (déficit transitoire en glucuronoconjugaison)

❖ Résultats normaux

➤ Chez l'adulte :

- Bilirubine totale 3-10 mg/l ou 5-17 mol/l.
- Bilirubine libre (indirecte) 2-7 mg/l ou 3-12 mol/l.
- Bilirubine conjuguée (directe) 1-3 mg/l ou 2-5 mol/l.

➤ Chez le nouveau-né :

La bilirubine totale est entre 8 et 25 mg/l. Elle va augmenter après la naissance. Toutefois, son taux ne doit pas dépasser 120mg/l. Dans ce cas, cela provoque un ictère néonatal[37] .

Tableau 0 5: la concentration de la bilirubine totale chez nouveau-né.

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

Tableau 0 6 : Représente la concentration de bilirubine directe et les moyennes et les écarts types chez nouveau-nés.

| Age | 6J | 12J | 18J | 20J | 22J | 26J |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Bilirubine directe mg/l | 8 | 1,5 | 12 | 2 | 1,04 | 2 |
| | 7 | 2 | 11 | 1,11 | 1,06 | 3 |
| | 40 | 1,7 | 22,1 | 1,67 | 1,22 | 2,01 |
| | 29 | 1,2 | 25,2 | 1,72 | 1,38 | 1,88 |
| | 37 | 1,1 | 18 | 1,01 | 1,4 | 1,76 |
| | 12 | 1,8 | 17 | 2 | 1,5 | 1,63 |
| | 10 | 1,6 | 16 | 2,3 | 1,66 | 1,45 |
| | 29,6 | 1,56 | 15 | 2,4 | 1,7 | 1,52 |
| | 27,5 | 1,77 | 44 | 1,5 | 1,81 | 1,54 |
| | 14 | 1,91 | 30,1 | 1,02 | 1,9 | 1,2 |
| moyennes | 21,41 | 1,614 | 21,04 | 1,673 | 1,467 | 1,799 |
| ecartes types | 12,523440 | 0,2895667 | 9,9869025 | 0,5110566 | 0,3016270 | 0,4932308 |

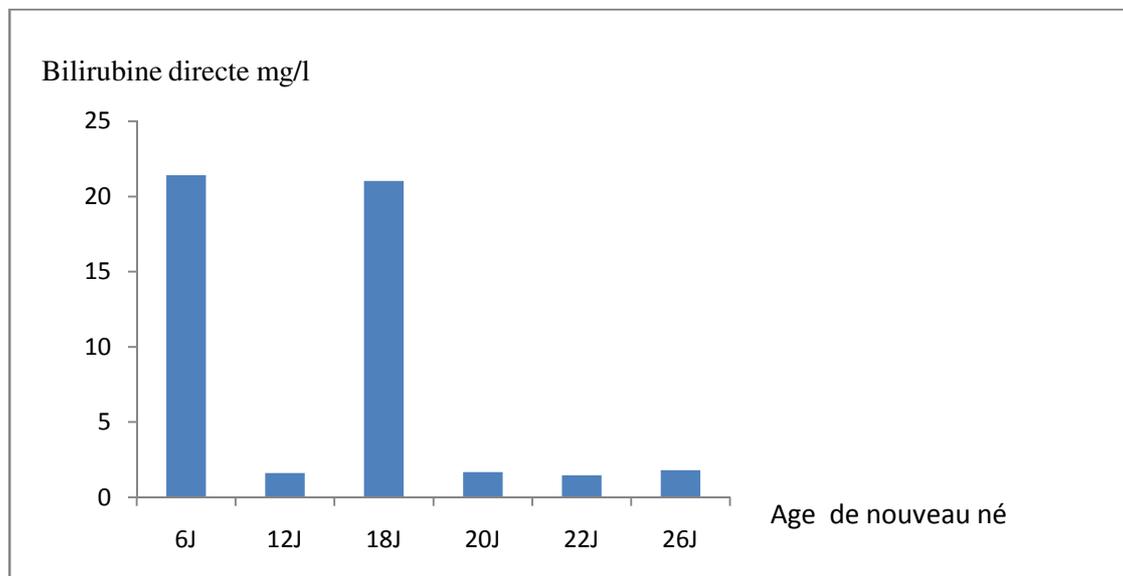


Figure 12: Représente la concentration de bilirubine directe en fonction d'Age de nouveau-né.

A partir le tableau et le graphe qui représente la concentration de la bilirubine directe mg /l en fonction de l'âge de nouveaux nés, on obtient :

Chez nouveau ne a 6J : la concentration de la bilirubine totale est 21,41 mg /l

Chez nouveau ne a 12J : la concentration de la bilirubine totale est 1,614 mg /l

Chez nouveau ne a 18J : la concentration de la bilirubine totale est 21,04 mg /l

Chez nouveau ne a 20J : la concentration de la bilirubine totale est 1,673 mg /l

Chez nouveau ne a 22J : la concentration de la bilirubine totale est 1,467 mg /l

Chez nouveau ne a 26J : la concentration de la bilirubine totale est 1,799 mg /l

Donc on obtient augmentation de concentration de BD chez nouveau-né a 6j et 18j parce que les valeurs respectivement sont 21,41 mg/l et 21,04 mg/l ,ils sont supérieure a à la valeur normale 2 mg/l ce qui signifie que il ya probablement ictère physiopathologique (c-a – d ictère a bilirubine conjuguée) ,mais les autres nouveaux nés on a l'age12j,20j ,22j,26j sont des valeurs inferieurs a 2mg /L donc il s'agit d'un ictères physiologique . l ictères physiologique .

Si $BD > 2 \text{ mg/l}$ signifie que il ya un l'ictère a bilirubine conjuguée chez nouveau-né et les causes sont:

- Les hyper-bilirubinémies secondaires à une transformation excessive d'hémoglobine en bilirubine, comme dans les hémolyses.
- Les hyper-bilirubinémies conjuguées sans cholestase comme dans les syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor.
- Les hyper-bilirubinémies conjuguées avec cholestase survenant par exemple lors des hépatites, des cirrhoses, des malformations des voies biliaires ou de leur obstruction soit par un calcul biliaire soit par compression d'un organe de voisinage (cancer de la tête du pancréas...).

Tableau07 : Représente la concentration de bilirubine indirecte(non conjuguée) et les moyennes et les écarts types chez nouveau-né.

| Age | 6J | 12J | 18J | 20J | 22J | 26J |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Bilirubine non conjuguée mg/ml | 112 | 88,5 | 166 | 8 | 76,96 | 51 |
| | 117,3 | 76,6 | 161 | 4,89 | 95,94 | 3 |
| | 70 | 43,3 | 134,9 | 2,33 | 98,78 | 90,99 |
| | 71 | 152,8 | 81,8 | 2,28 | 37,62 | 59,12 |
| | 93 | 6,1 | 142 | 3,99 | 47,6 | 63,24 |
| | 128 | 32,2 | 83 | 46 | 93,5 | 83,37 |
| | 140 | 83,4 | 88 | 52,7 | 10,34 | 45,55 |
| | 130,4 | 46,4 | 162 | 4,6 | 1,3 | 30,48 |
| | 121,1 | 39,23 | 84,2 | 94,5 | 3,19 | 46,46 |
| | 125,1 | 40,09 | 103,3 | 85,98 | 79,1 | 88,8 |
| Moyenne | 110,79 | 60,862 | 120,62 | 30,527 | 54,433 | 56,201 |

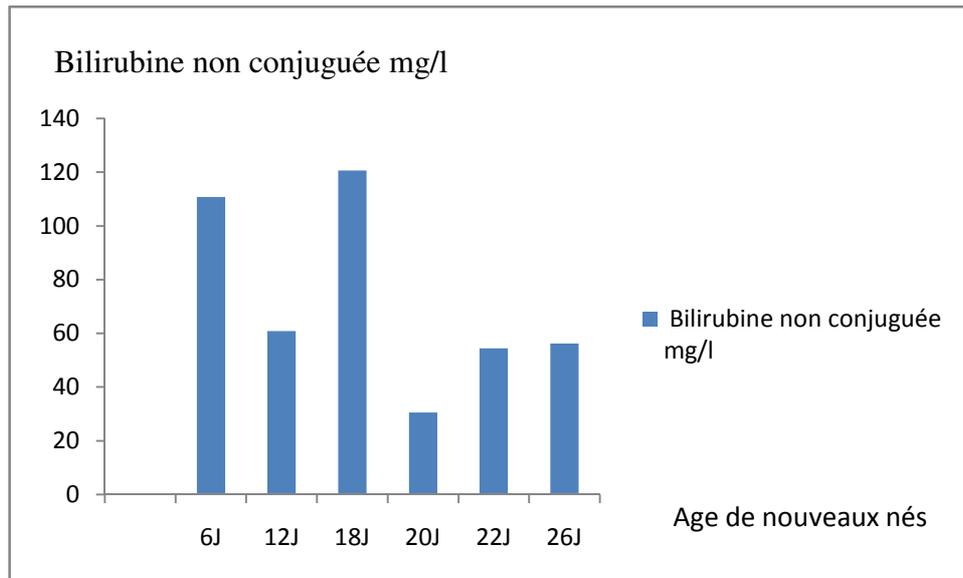


Figure 13: Représente la concentration de bilirubine indirecte en fonction d'Age de nouveau-né.

A partir le tableau et le graphe qui représente la concentration de la bilirubine indirecte mg /l en fonction de l'âge de nouveaux nés, on obtient :

Chez nouveau ne a 6J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 110,79 mg /l

Chez nouveau ne a 12J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 60,862 mg /l

Chez nouveau ne a 18J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 120,62 mg /l

Chez nouveau ne a 20J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 30,527 mg /l

Chez nouveau ne a 22J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 54,433 mg /l

Chez nouveau ne a 26J : la concentration de la bilirubine non conjuguée est 156,201 mg /l

Donc on obtient augmentation de concentration de BNC chez nouveau-né a 18j parce que les valeurs 120,62 mg /l sont supérieures à la valeur normale 118 mg/ml donc il est malade signifie que il ya un ictère physiopathologique (c-a-d ictères a bilirubine non conjuguée (libre ou indirecte)).

Chez les nouveaux nés à 6J, 12j, 20j, 22j, 26j la concentration de BNC sont des valeurs inférieures à 118 mg /L donc n'est pas malades, est dit l ictères a bilirubine physiologique.

Si BNC > 118 mg/l signifie que il ya un l'ictère a bilirubine non conjuguée chez nouveau-né et les causes sont:

1. Production accrue de bilirubine :

- ✓ hémolyse (intra ou extravasculaire)
- ✓ érythropoïèse inefficace

2. Captation hépatique diminuée de bilirubine :

- ✓ médicaments.

3. Diminution de la conjugaison de la bilirubine :

- ✓ syndrome de Gilbert (3 à 8%),
- ✓ syndrome Crigler-Najja (rare),

Le taux de bilirubine chez les nouveau-nés est beaucoup plus élevé que chez les adultes car la durée de vie des érythrocytes est relativement courte et la capacité d'élimination de la bilirubine est plus faible que chez les adultes.

L'hyperbilirubinémie physiologique se développe chez presque tous les nouveau-nés. La durée de vie plus courte des globules rouges en période néonatale augmente la production de bilirubine, le déficit de sa conjugaison en raison de la carence en UGT diminue sa clairance, des taux de bactéries faibles dans les intestins, associés à une augmentation de l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée, entraînent une augmentation de la circulation entérohépatique. Les taux de bilirubine peuvent augmenter jusqu'à 18 mg/dL après 3 à 4 jours de vie (7 jours chez les nourrissons asiatiques) puis baissent.

L'ictère d'allaitement au sein apparaît chez un nourrisson allaité au sein durant les premières semaines de vie. L'allaitement augmente la circulation entérohépatique de la bilirubine chez certains nourrissons qui présentent en plus une diminution de l'apport en lait ainsi qu'une déshydratation ou un faible apport calorique. L'augmentation de la circulation entérohépatique peut également résulter de faibles concentrations en bactéries intestinales qui convertissent la bilirubine en métabolites non résorbés.

L'ictère au lait maternel est différent de l'ictère lié à l'allaitement au sein. Il apparaît après 5 à 7 jours de vie et est maximal à environ 2 semaines. Il est probablement provoqué par une concentration augmentée de β -glucuronidase excrétée dans le lait, provoquant une augmentation de la déconjugaison et de la réabsorption de la bilirubine.

Une **hyperbilirubinémie pathologique** chez les nourrissons à terme est diagnostiquée si l'ictère apparaît au cours des 24 premières heures, après la première semaine de vie ou dure > 2 semaines. La bilirubine sérique totale est > 18 mg/dL. Le nourrisson montre des symptômes d'une maladie grave.

Les anomalies de conjugaison de la bilirubine au niveau hépatique constituent un champ particulier des maladies de la bilirubine à l'origine d'ictères pouvant avoir des conséquences très importantes, notamment au niveau nerveux central. Il existe deux affections touchant le complexe de conjugaison de la bilirubine : le bénin syndrome de Gilbert dans lequel le déficit de conjugaison est relativement modéré et très souvent bien toléré chez l'enfant et l'adulte et la maladie de Crigler-Najjar dans laquelle le déficit est complet ou majeur (respectivement type I et II). Sur le plan physiopathologique, le déficit de conjugaison est lié à une anomalie de l'enzyme hépatique de conjugaison de la bilirubine appelée UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transférase). L'anomalie phénotypique de l'enzyme est elle-même liée à une anomalie moléculaire du gène *UGT1A1*. Plusieurs types d'anomalies moléculaires ont été rapportés modifiant :

- soit l'activité enzymatique de la protéine produite (modifications de séquence peptidique de la protéine).
- soit la stabilité de l'ARN messager (dégradation précoce de l'ARNm dans les mutations non-sens).
- soit l'activité de transcription (modification de la séquence promotrice, mutations dans les séquences enhancer) [27].

A. Effets toxiques cellulaires de la bilirubine :

Une hyperbilirubinémie exagérée est le principal sujet de préoccupation pour le risque d'effets neurotoxiques, mais une lésion cellulaire générale se produit également. La bilirubine inhibe les enzymes mitochondriales et peut interférer avec la synthèse de l'ADN, induire la rupture du brin d'ADN et inhiber la synthèse des protéines et la phosphorylation.

La bilirubine a une affinité pour les phospholipides membranaires et inhibe l'absorption de la tyrosine, un marqueur de la transmission synaptique. altère la conduction nerveuse (particulièrement dans le nerf auditif). La bilirubine peut inhiber l'échange d'ions et le transport de l'eau dans les cellules rénales, ce qui peut expliquer le gonflement neuronal qui se produit dans l'encéphalopathie de la bilirubine associée

au kernictère. Une hyperbilirubinémie est associée à une hyperbilirubinémie chez les rats immatures, une augmentation des taux de lactate, une diminution du glucose cellulaire et une altération du métabolisme du glucose cérébral[40].

B.Facteurs influençant les effets neurotoxiques de la bilirubine

La concentration de bilirubine dans le cerveau et la durée d'exposition à la bilirubine sont des facteurs déterminants des effets neurotoxiques de la bilirubine[10]

C.Effet de l’emballage sur le dosage de la bilirubine totale et conjuguée

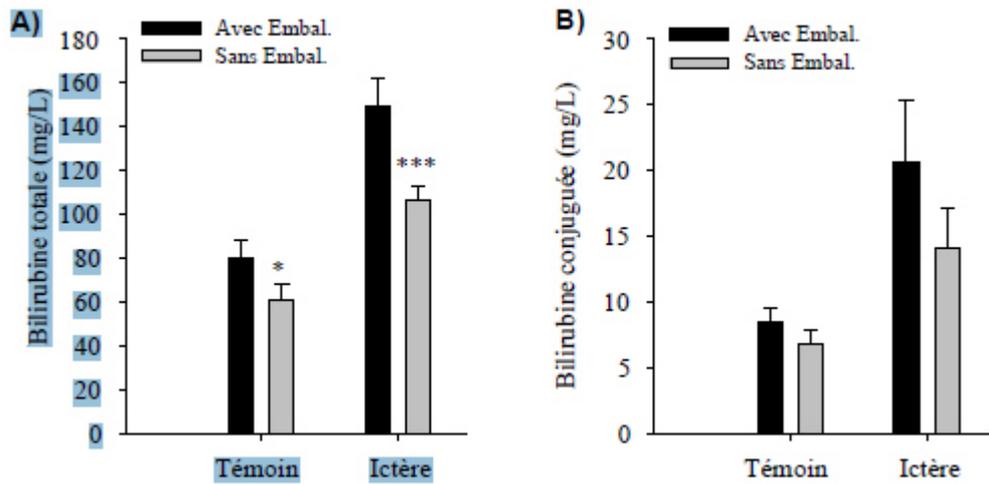


Figure 14 : Effet de l’emballage sur le dosage de la bilirubine totale et conjuguée

Les taux de bilirubine totale (A) et conjuguée (B) sont déterminés chez des nouveau-nés ictériques (Ictère) et sans ictère (Témoin) sur des prélèvements (Sans Embal.) et avec emballage (Avec Embal.). Les résultats sont présentés sous forme de Moyenne ± Erreur standard sur la moyenne (SEM). (p<0,05 ; p<0,0005).

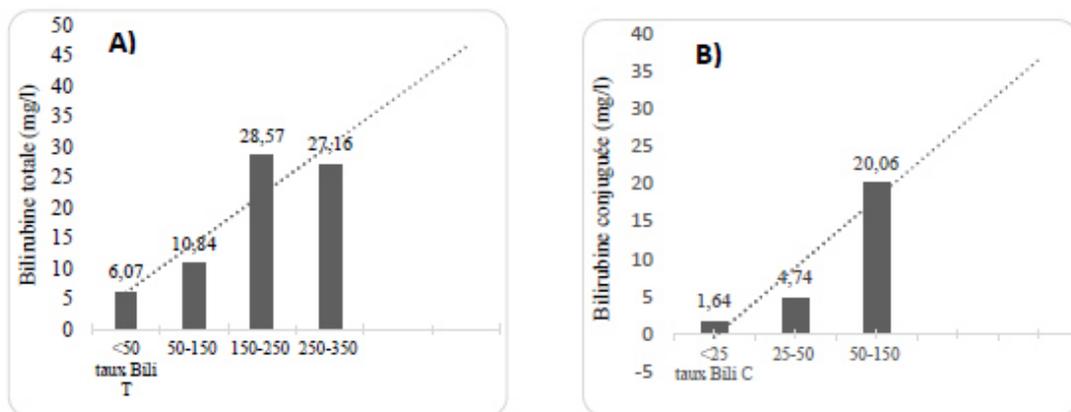


Figure 15 : Variation du taux de dégradation de la bilirubine totale et conjuguée

Le taux de dégradation de la bilirubine totale (A) et conjuguée (B) est obtenu en faisant la différence entre le résultat de la bilirubine totale (et conjuguée) obtenu sur le prélèvement avec emballage et sans emballage. Les valeurs obtenues sont regroupées en fonction du taux de la bilirubine. On remarque une augmentation proportionnelle du taux de dégradation en fonction du taux de bilirubine

3.1.2- Analyse des résultats

Les taux de bilirubine totale et de bilirubine conjuguée sont déterminés chez 30 nouveau-nés ictériques et 30 nouveau-nés sans ictère âgés de 7 jours et moins, consultés au CHUD-OP. Les dosages sont réalisés sur des prélèvements emballés dans du papier aluminium et sans emballage. Les résultats ont montré que le taux de bilirubine totale et conjuguée est significativement plus élevé chez les sujets ictériques que les sujets sans ictère avec ou sans emballage (Fig. 14). Dans le groupe sans ictère ($p < 0,05$) et chez les sujets avec ictère ($p < 0,0005$), le taux de bilirubine totale est significativement plus faible lorsque le prélèvement n'est pas emballé comparé au prélèvement emballé dans du papier aluminium (Fig. 15A). Dans le cas de la bilirubine conjuguée, il n'y a pas de baisse significative, même si on remarque une tendance à la baisse Fig. 15B).

Afin de déterminer si l'impact de la lumière sur le résultat du dosage de la bilirubine dépend du taux circulant de la bilirubine chez le patient, nous avons déterminé le taux de dégradation de la bilirubine. Ce taux correspond à la différence du résultat de la bilirubine sur le prélèvement emballé et la bilirubine obtenue sur prélèvement non emballé déterminés chez le même sujet (Fig. 15). Les valeurs de bilirubine dégradée ont été analysées en fonction du taux de bilirubine de départ déterminé dans le tube avec emballage. Il a été remarqué que plus le taux de bilirubine de l'échantillon est élevé plus le taux de dégradation est important. Cette observation est vraie aussi bien pour la bilirubine totale (Fig. 15A) que conjuguée (Fig. 15B).

3.2- Discussion

Le prélèvement sanguin pour le dosage sérique de la bilirubine se fait dans la plupart des laboratoires dans des tubes à hémolyse. Il s'agit des tubes secs transparents et facilement traversés par la lumière. Cependant, dans la littérature, il a été rapporté que la bilirubine est photolabile et dégradable par la lumière (Maisels et

Mc Donagh, 2008). Ceci est d'autant plus vrai que la photothérapie est le pilier efficace de traitement de l'ictère.

Dans autre étude, ils ont comparés la bilirubinémie des prélèvements faits dans des tubes emballés avec celle des prélèvements faits dans des tubes non emballés. L'objectif est de déterminer l'impact de l'emballage sur la bilirubinémie. Ils ont montré que le taux sérique de bilirubine dans les prélèvements faits dans des tubes emballés est significativement plus grand comparé aux prélèvements faits dans des tubes non emballés. Ceci suggère donc que la bilirubinémie mesurée dans des tubes non emballés sous-estime le résultat. L'ampleur de la sous-estimation est plus importante pour la bilirubine totale que pour la conjuguée. Aussi, l'impact de la lumière sur la bilirubine est plus important chez les sujets ictériques comparé aux sujets sans ictère. les résultat suggère que plus le taux de bilirubine dans le prélèvement est élevé plus grande est l'ampleur de l'effet de la lumière.

Ils ont analysés la variation du taux de dégradation de la bilirubine en fonction de la valeur de la bilirubinémie. Les résultats ont confirmé que plus la bilirubinémie est importante plus l'ampleur de la dégradation est élevée.les observation suggère que l'erreur commise sur le résultat du dosage de la bilirubine est d'autant plus grande que le taux de bilirubine est élevé chez le patient.

Dans autre étude, les dosages de la bilirubine sont réalisés sans délai important après le prélèvement. Dans la plupart des laboratoires, on note une assez longue attente avant de passer au traitement des prélèvements pour analyses demandées. Ceci suggère que dans ce cas, le taux de dégradation de la bilirubine dans des tubes non emballés chez les sujets ictériques pourrait être très important et causer des nuisances.

Conclusion

Conclusion :

L'ictère en période néonatale est une pathologie extrêmement fréquente intéressant plus d'un nouveau-né (NN) . Cette affection est habituellement bénigne et de résolution spontanée. Cependant, en cas d'ictère intense, le NN peut être exposé à des complications neurologiques redoutables responsables de séquelles définitives. Une des causes principales d'ictère sévère du NN est actuellement la Maladie Hémolytique du nouveau-né (MHNN), ayant pour première étiologie les incompatibilités foeto-maternelles [25]

Les particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau-né expliquent la grande fréquence avec laquelle survient, à cet âge de la vie, un ictère. Habituellement, l'hyper bilirubinémie non conjuguée reflète un phénomène normal de transition, sans gravité ni conséquence. Cependant elle peut être grave lorsqu'elle est à forte concentration sérique et mettre ainsi le nouveau-né en danger par le biais de la neurotoxicité. peut présenter une toxicité neurologique dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire. L'évolution vers les sorties de plus en plus précoces de la maternité entraîne une résurgence de ce risque neurologique. Ce risque neurologique justifie les efforts de prévention, fondés sur la prise en compte des facteurs de risques et le traitement (photothérapie) précoce de l'ictère de la période néonatale. Dans le cadre de maladie hémolytique, immunologique ou constitutionnelle, il convient de surveiller d'une part la régression de l'ictère et d'autre part l'apparition de signe d'anémie les premières semaines de vie [48].

D'autre part, l'ictère du nouveau-né n'est que plus rarement un ictère cholestatique, cependant, il est essentiel de reconnaître, repérer précocement la nature cholestatique de l'ictère pour orienter le nouveau-né vers le service référent ou la prise en charge (diagnostique et thérapeutique) sera une urgence [49].

Référence :

[1] Ahlfors CE, 1994, Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 93(3):488-494.

[2] Arieh R, Ada T, Amir K, Miri H, David B. 2008. Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia, *The Journal of Pediatrics*. 152(6):782-787

[3] Bernard, O. (1998). Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nouveau-né. *Archives de pédiatrie*, 5(9), 1031-1035.

[4] Bhutani, V. K., Gourley, G. R., Adler, S., Kreamer, B., Dalin, C., & Johnson, L. H. (2000). Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 106(2), e17-e17.

[5] Bosma, P. J., Chowdhury, J. R., Bakker, C., Gantla, S., De Boer, A., Oostra, B. A., ... & Chowdhury, N. R. (1995). The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 333(18), 1171-1175.

[6] Bruel, H., Guillemant, V., Saladin-Thiron, C., Chabrolle, J. P., Lahary, A., & Poinso, J. (2000). Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. *Archives de pédiatrie*, 7(7), 745-747.

[7] Choi, A. M., & Alam, J. (1996). Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 15(1), 9-19.

[8] Cortey, A. (2012). Ictère du nouveau-né: le retour de l'ictère nucléaire. *Archives de pédiatrie*, 19(9), 897.

[9] Corteya, A., Raignoux, J., Renesmec, L., Bedud, A., Tourneux, P., Casper, C., & Truffert, P. (2014). Éléments de physiologie appliqués à la prise en charge de l'ictère à bilirubine libre en maternité. *Archives de Pédiatrie*, 21, 63-65.

[10] 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.

[11] David, G. (2003). Prise en charge de l'ictère du nouveau-né. *L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE*, 1195.

[12] De Vree, J. M. L., Jacquemin, E., Sturm, E., Cresteil, D., Bosma, P. J., Aten, J., ... & Eferink, R. P. O. (1998). Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(1), 282-287.

[13] **Ebbesen, F., Rasmussen, L. M., & Wimberley, P. D. (2002).** A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatrica*, 91(2), 203-211.

[14] **François M, 2008,** These de doctorat Ecole doctorale chimie biologie Discipline biologie moleculaire et cellulaire ,96P .

[15] **Garcia, F. J., & Nager, A. L. (2002).** Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*, 109(5), 846-851.

[16] **Goolsby, M. J., & Blackwell, J. T. (2003).** Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 15(5), 194-198.

[17] **HOET, J. P., SCHOCKAERT, J. A., RENAER, M., et al. Le volume sanguin et l'ictère physiologique du nouveau-né. Gynecologic and Obstetric Investigation, 1945,** vol. 120, no 3, p. 141-146.

[18] **Horn, A. R., Kirsten, G. F., Kroon, S. M., Henning, P. A., Moller, G., Pieper, C., ... & Nazo, M. (2006).** Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia. *South African Medical Journal*, 96(9), 819-824.

[19] **Hulzebos, C. V., Van Imhoff, D. E., Bos, A. F., Ahlfors, C. E., Verkade, H. J., & Dijk, P. H. (2008).** Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 93(5), F384-F388.

[20] **Jeffrey Maisels M, Antony F. Medonagh Ph. 2008,** Phototherapy for Neonatal Jaundice *EJCN Volume 358:920-928* .

[21] **Johnston, W. H., Angara, V., Baumal, R., Hawke, W. A., Johnson, R. H., Keet, S., & Wood, M. (1967).** Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia: a five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics*, 39(1), 88-92.

[22] **Levillan, P., Odievre, M., Luzeau, R., & Lemonnier, A. (1972).** Possibilities d'inhibition de la glucuroconjugaison de la bilirubine en fonction de la teneur en acides gras libres du lait maternel. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 264(3), 538-547.

[23] **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.

[24] **Kaplan, M., Renbaum, P., Levy-Lahad, E., Hammerman, C., Lahad, A., & Beutler, E. (1997).** Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to

neonatal hyperbilirubinemia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(22), 12128-12132.

[25] **Kappas, A., Simionatto, C. S., Drummond, G. S., Sassa, S., & Anderson, K. E. (1985).** The liver excretes large amounts of heme into bile when heme oxygenase is inhibited competitively by Sn-protoporphyrin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 82(3), 896-900.

[26] **Keren, R., Bhutani, V. K., Luan, X., Nihtianova, S., Cnaan, A., & Schwartz, J. S. (2005).** Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia: a comparison of two recommended approaches. Archives of disease in childhood, 90(4), 415-421.

[27] **Keren, R., Luan, X., Friedman, S., Saddleire, S., Cnaan, A., & Bhutani, V. K. (2008).** A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. Pediatrics, 121(1), e170-e179.

[28] **Lim, S. (2011).** Phototherapy and the benefits of LEDs. Journal of the Society for Information Display, 19(12), 882-887.

[29] **Linn, S., Schoenbaum, S. C., Monson, R. R., Rosner, B., Stubblefield, P. G., & Ryan, K. J. (1985).** Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics, 75(4), 770-774.

[30] **Maines, M. D. (2005).** New insights into biliverdin reductase functions: linking heme metabolism to cell signaling. Physiology, 20(6), 382-389.

[31] **Maisels, M. J., Bhutani, V. K., Bogen, D., Newman, T. B., Stark, A. R., & Watchko, J. F. (2009).** Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics, 124(4), 1193-1198.

[32] **Maud B, 2013.** Ictère du nouveau-né et sortie de maternité Un bilan en Ile-de-France 2012 .105P.

[33] **Mazouni SM, Saber pacha M, 2008.** Hyper bilirubinémie indirecte du nouveau-né dans Elements de pediatrie p.145 edite par A Bensenouci et SM Mazouni 2^o edition 2008 Office de publications universitaire (OPU) Algerie.

[34] **Menecier, Didier. 2006.-** Hépatobase. Métabolisme et excrétion de la bilirubine. 12000-2006 disponible sur Hepatoweb.com. 2007.

[35] **Mieli-Vergani, G., Howard, E. R., Portman, B., & Mowat, A. (1989).** Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. Lancet (London, England), 1(8635), 421-423.

[36] Miquel, E., Cavelier, B., Bonneau, J. C., & Rouger, P. (2005). Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME): de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). *Transfusion clinique et biologique*, 12(1), 45-55.

[37] Moerschel, S. K., Cianciaruso, L. B., & Tracy, L. R. (2008). A practical approach to neonatal jaundice. *American family physician*, 77(9).

[38] Naderi, S., Safdarian, F., Mazloomi, D., Bushehri, E., & Hamidian, R. (2009). Efficacy of double and triple phototherapy in term newborns with hyperbilirubinemia: the first clinical trial. *Pediatrics & Neonatology*, 50(6), 266-269.

[39] Nanjundaswamy, S., Petrova, A., Mehta, R., Bernstein, W., & Hegyi, T. (2004). The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. *Neonatology*, 85(1), 21-25.

[40] Notter, D. (1981). Chapitre XI P-Bilirubine totale. Variations biologiques et valeurs de référence. In *Interprétation des examens de laboratoire* (pp. 104-122). Karger Publishers.

[41] Onks, D., Silverman, L., & Robertson, A. (1993). Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. *Acta Pædiatrica*, 82(1), 19-21.

[42] Orth, (1875). Ueber das Vorkommen von Bilirubinkrystallen bei neugeborenen Kindern. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 63(3-4), 447-462.

[43] Peake, M., Mazzachi, B., Fudge, A., & Bais, R. (2001). Bilirubin measured on a blood gas analyser: a suitable alternative for near-patient assessment of neonatal jaundice. *Annals of clinical biochemistry*, 38(5), 533-540.

[44] Ponka, P. (1999). Cell biology of heme. *The American journal of the medical sciences*, 318(4), 241-256.

[45] Ritter, J. K., Chen, F., Sheen, Y. Y., Tran, H. M., Kimura, S., Yeatman, M. T., & Owens, I. S. (1992). A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyltransferase isozymes with identical carboxyl termini. *Journal of Biological Chemistry*, 267(5), 3257-3261.

[46] Ryter, S. W., & Tyrrell, R. M. (2000). The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity: heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(2), 289-309.

[47] Soulié, J. C., Larsen, M., Andreu, G., Berry, M., Gabai, A., Galiay, J. C., ... & Maynier, M. (1999). Étude rétrospective de l'exsanguinotransfusion du nouveau-né au moyen de sang reconstitué. Bilan de 60 échanges. *Transfusion clinique et biologique*, 6(3), 166-173.

[48] Tenhunen, R., Marver, H. S., & Schmid, R. (1968). The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal hemeoxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 61(2), 748-755.

[49] Turgut, M., Başaran, O., Cekmen, M., Karataş, F., Kurt, A., & Aygün, A. D. (2004). Oxidant and antioxidant levels in preterm newborns with idiopathic hyperbilirubinaemia. *Journal of paediatrics and child health*, 40(11), 633-637.

[50] Trolle, D. (1964). Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown aetiology. *Archives of disease in childhood*, 39(203), 85.

[51] Vert, P. (1998). Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie néonatale. *Archives de pédiatrie*, 5(9), 1025-1027.

[52] Vreman, H. J., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2004, October). Phototherapy: current methods and future directions. In *Seminars in perinatology* (Vol. 28, No. 5, pp. 326-333). WB Saunders.

[53] Yong, W. P., Ramirez, J., Innocenti, F., & Ratain, M. J. (2005). Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Clinical Cancer Research*, 11(18), 6699-6704.

[54] Zhang, D., Chando, T. J., Everett, D. W., Patten, C. J., Dehal, S. S., & Humphreys, W. G. (2005). In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. *Drug metabolism and disposition*, 33(11), 1729-1739.

Résumé

L'hyper-bilirubinémie néonatale résulte d'une prédisposition à la production de bilirubine chez le nouveau-né et de sa capacité limitée à l'excréter. Les taux de production de bilirubine sont plus élevés chez les nourrissons, en particulier les prématurés, que chez les adultes, car ils ont un taux de renouvellement plus élevé et une durée de vie plus courte des globules rouges . .

Chez les nouveau-nés, la bilirubine non conjuguée n'est pas facilement excrétée et la capacité de conjugaison de la bilirubine est limitée. . Ces limitations conduisent à un ictère physiologique, c'est-à-dire à des concentrations sériques élevées de bilirubine dans les premiers jours de la vie chez les nourrissons nés à terme (et jusqu'à la première semaine chez les nouveau-nés prématurés, suivi d'un traitement de fond. baisse au cours des prochaines semaines aux valeurs que l'on retrouve couramment chez les adultes.

Un ictère physiologique exagéré se produit à des valeurs inférieures à c à 120 mg par litre. Des concentrations sériques de bilirubine supérieures à 120 mg par litre chez le nouveau-né à terme sont considérées comme ictère physiopathologiques et une cause de jaunisse pathologique peut généralement être identifiée chez ce type de nourrisson.

Abstract

Néonatal hyper-bilirubinemia results from a predisposition to bilirubin production in the neonate and its limited ability to excrete it. Bilirubin production rates are higher in infants, particularly preterm infants, than in adults because they have a higher turnover rate and a shorter life span.

In neonates, unconjugated bilirubin is not easily excreted and bilirubin has limited conjugation capacity. . These limitations lead to physiological jaundice, ie, elevated serum bilirubin concentrations in the first days of life in term infants (and up to the first week in preterm infants, Follow-up treatment in the coming weeks to the values commonly found in adults.

An exaggerated physiological jaundice occurs at values below c at 120 mg per liter. Serum bilirubin concentrations greater than 120 mg per liter in the term newborn are considered pathophysiological jaundice and a cause of pathological jaundice can usually be identified in this type of infant.

خلاصة

فرط بيليروبين عند الوليد ناتج عن تزايد البيليروبين في الدم وقدرته المحدودة على إفرازه. تكون معدلات إنتاج البيليروبين أعلى عند الرضع وخاصة حديثي الولادة ، مقارنةً بالبالغين لأن لديهم معدل دوران أعلى وعمر أقصر للكريات الحمراء 90 يوم .

عند حديثي الولادة ، لا يفرز البيليروبين غير المقترن بسهولة وله البيليروبين قدرة اقتران محدودة. . تؤدي هذه القيود إلى الاصفرار الفسيولوجي ، أي تركيزات مرتفعة من البيليروبين في المصل في الأيام الأولى من العمر عند الرضع الناضجين (وحتى الأسبوع الأول عند حديثي الولادة ، يحدث الاصفرار الفسيولوجي في القيم أقل في 120 ملغ لكل لتر. تعتبر تركيزات البيليروبين في المصل التي تزيد عن 120 ملغ لكل لتر في مصطلح حديثي الولادة عبارة عن الاصفرار الفيزيولوجي المرضي ويمكن تحديد سببه المرضي عادة في هذا النوع من الرضع.