

REPUBLIQUE ALGERIENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLAB-Blida1



Faculté des Sciences de la Nature et la de la Vie

Département De Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV

Filière Sciences Biologiques

Option : Biochimie

Thème

**Etude du bilan biochimique de l'ictère pathologique chez les nouveaux -nés dans
l'établissement hospitalier spécialisé Mère et Enfant**

« Tidjani Heddami » Tipaza.

Présenté par :

Date de la soutenance : 19 /09/2021.

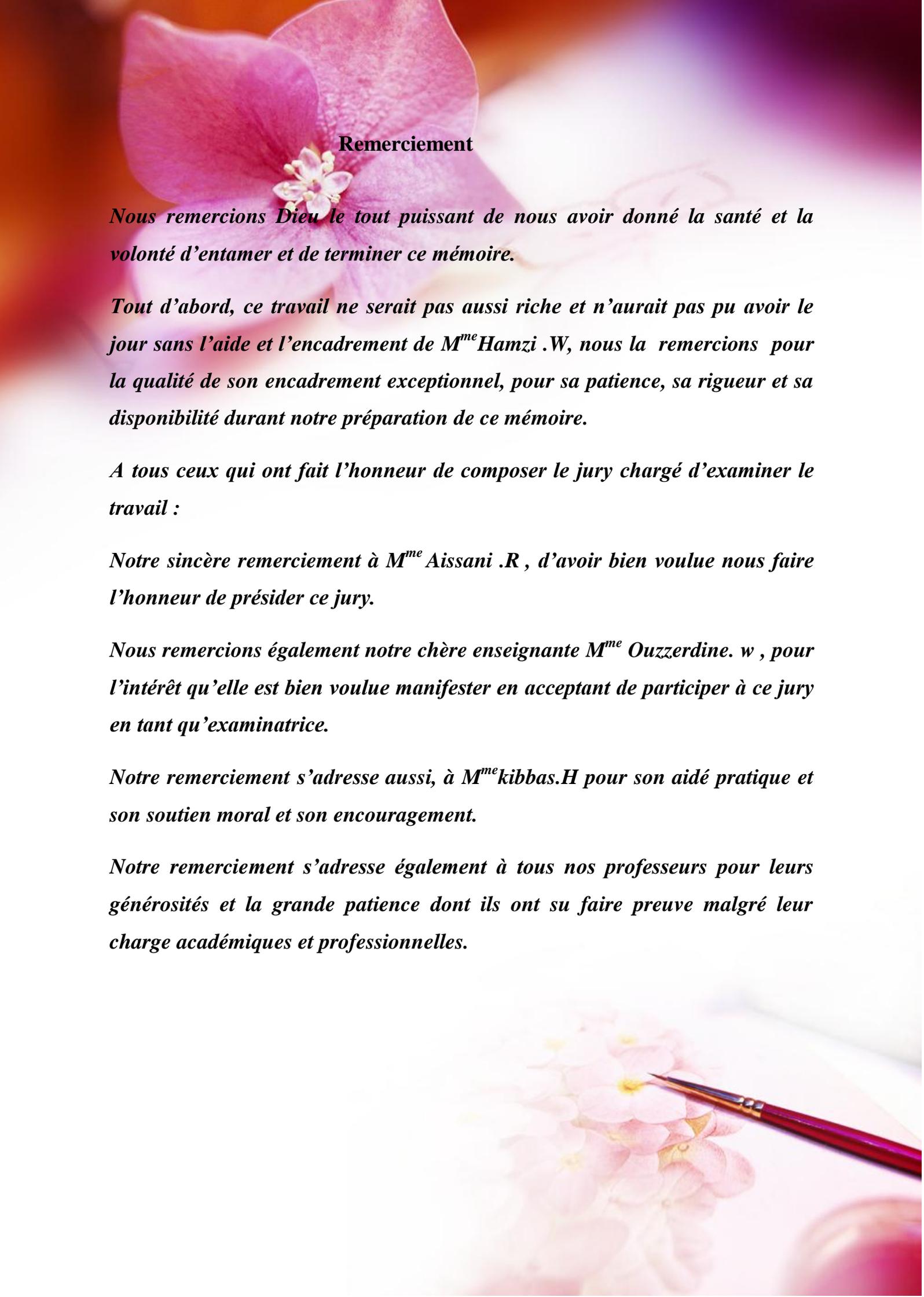
***M^{me} Tassakkourth Faiza**

*** M^{me} Benmokhtar Farida**

Devant le jury :

| *Nom | Grade | Lieu | Qualité |
|-------------------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| M^{me} Aissani. R | MCB | USDB1 | Présidente |
| M^{me} Ouzzerdine .w | MAB | USDB1 | Examinatrice |
| M^{me} Hamzi .W | MCB | USDB1 | Promotrice |

Promotion : 2020-2021



Remerciement

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de M^{me} Hamzi .W, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

A tous ceux qui ont fait l'honneur de composer le jury chargé d'examiner le travail :

Notre sincère remerciement à M^{me} Aissani .R , d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury.

Nous remercions également notre chère enseignante M^{me} Ouzzerdine. w , pour l'intérêt qu'elle est bien voulu manifester en acceptant de participer à ce jury en tant qu'examinatrice.

Notre remerciement s'adresse aussi, à M^{me} kibbas.H pour son aide pratique et son soutien moral et son encouragement.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leur charge académiques et professionnelles.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

Al'homme, ma précieux offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon chère père Tassakkourth Mostapha.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Mammou Aicha.

A mes chère sœur Sara et khawla qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon adorable petit frère AbdElrahim qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A ma grand-mère et grand-père, mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A toute les cousins, les voisins et les amies que j'ai connus jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Sans oublier mon binôme Farida pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Faiza

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme, ma précieuse offre du Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon chère père Benmokhtar Omar.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : ma chère mère Friha Karima.

A mes chères sœur Yasmine, Sirine, Lydia et Manale et A mon chère frère Abdelghani qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon soutien et source de joie et de bonheur, mon mari Benaissa Hicham pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a toujours accordé.

A toute ma famille du plus grand au plus petit.

A toute ma belle famille.

A mes adorables amies wafia et hafsa qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Sans oublier mon binôme Faiza pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Farida.

Glossaire

Hémolyse : Destruction des globules rouges.

Sphérocytose : une anémie hémolytique génétique secondaire à des anomalies de la membrane des globules rouges (GR) qui deviennent petits, sphériques et fragiles. Ils sont appelés aussi sphérocytes d'où le nom de sphérocytose héréditaire donné à la maladie.

Polyglobulie : l'augmentation anormale de l'hémoglobine et du nombre des globules rouges dans le sang.

La galactosémie : est une maladie génétique rare caractérisée par un défaut d'utilisation par l'organisme d'un sucre d'origine alimentaire (le galactose). Une défaillance brutale et sévère du foie, parfois associée à une infection grave et une cataracte, révèle la maladie quelques jours après la naissance.

Encéphalopathie hépatique : Désigne l'ensemble des troubles neurologiques attribués à une atteinte du cerveau secondaire, à une dysfonction du foie, en l'absence d'autre cause neurologique évidente.

Résumé

Notre objectif d'étude est d'apprécier l'importance du dosage de la bilirubine , le CRP , Test de Coombs et le groupage sanguine dans la surveillance de 80 nouveau-nés ictériques au service de pédiatrie et au niveau de laboratoire d'analyse biochimique d' Etablissement Hospitalisée Spécialisée Mère et Enfant Tijani Heddam Tipaza.

Cette population englobe les deux sexes (62.5%) garçons et (37.5%) filles avec une sex-ratio H/F de 1.66. D'après notre étude l'ictère à bilirubine libre (non conjuguée) est le type le plus fréquent (96.25%) plus que l'ictère à bilirubine conjuguée (3.75%).

Notre étude indique que les causes les plus fréquentes d'ictère étaient dues ont : l'incompatibilité foeto-maternelle de système ABO (37.5%) et l'incompatibilité foeto-maternelle de système RH (13.75%), la prématurité (25%). Autres cause moins fréquent sont l'ictère d'origine infectieuse (3.75%). Avec une prédominance de l'ictère précoce (76.25%) par rapport aux ictères tardifs et prolongés (22.5% et 1.25%).

D'après les résultats des paramètres obtenus dans les quatre dosages de bilirubine : On note au premier dosage le taux de la bilirubine totale est de 157.28mg/l et que le taux de la bilirubine indirect est de 138.94 mg/l, Au deuxième dosage on marque une augmentation que ça soit pour la bilirubine totale avec une valeur 169.94mg/l et la bilirubine indirecte est de 152.66mg/l, qui montre que nos nouveau-nés ictériques. Après la photothérapie, une diminution progressive est noter dans le troisième dosage que ça soit bilirubine total avec une valeur de 147.22mg/l et bilirubine indirect avec une valeur de 128.22 mg/l, concernant le quatrième dosage on note que la bilirubine total est de 118.22 mg/l et que la bilirubine indirect est de 101,22mg/l. Nous constatant que, quel que soit le nombre de dosage effectués, la photothérapie est le traitement efficace le plus utilisé pour l'hyper bilirubinémie.

D'après les résultats de test statistique on conclure qu'une seul séance de photothérapie n'est pas suffisant pour le traitement de l'hyper bilirubine.

Mots clés : Ictère, Bilirubine, Nouveau-né, Incompatibilité Rhésus, Incompatibilité ABO, Incompatibilité foeto-maternel, photothérapie, l'hyper bilirubinémie.

Abstract

Our study objective is to appreciate the importance of the bilirubin assay, CRP, Coombs test and blood grouping in the surveillance of 80 jaundiced newborns in the pediatric department and at the biochemical analysis laboratory level. Hospital Specialized Mother and Child Tijani Heddam Tipaza.

This population includes both sexes (62.5%) boys and (37.5%) girls with a sex ratio M / F of 1.66.

In our study, free (unconjugated) bilirubin jaundice was the most common type (96.25%) more than conjugated bilirubin jaundice (3.75%).

Our study indicates that the most frequent causes of jaundice were due to: fetal-maternal incompatibility of the ABO system (37.5%) and fetal-maternal incompatibility of the HR system (13.75%), prematurity (25%) . Other less common causes are infectious jaundice (3.75%). With a predominance of precocious jaundice (76.25%) compared to late and prolonged jaundice (22.5% and 1.25%).

According to the results of the parameters obtained in the four bilirubin assays: We note in the first assay the total bilirubin level is 157.28 mg / l and that the indirect bilirubin level is 138.94 mg / l, In the second assay we note an increase for the total bilirubin with a value of 169.94mg / l and the indirect bilirubin is 152.66mg / l, which shows that our newborns are jaundiced. After phototherapy, a gradual decrease is noted in the third dosage that it is total bilirubin with a value of 147.22 mg / l and indirect bilirubin with a value of 128.22 mg / l, concerning the fourth dosage it is noted that the total bilirubin is 118.22 mg / l and that the indirect bilirubin is 101.22 mg / l.

We find that, regardless of the number of tests performed, phototherapy is the most widely used effective treatment for hyper bilirubinemia. From the statistical test results it is concluded that a single session of phototherapy is not sufficient for the treatment of hyper bilirubin.

Key words: Jaundice, Bilirubin, Newborn, Rh incompatibility, ABO incompatibility, Fœto-maternal incompatibility, phototherapy, hyper bilirubinemia.

المخلص

هدف دراستنا هو تقدير أهمية فحص البيليروبين ، CRP، اختبار كومبس ، وكتابة الدم في مراقبة 80 من المواليد الجدد المصابين باليرقان في قسم الأطفال وعلى مستوى معمل التحليل البيوكيميائي. مستشفى الأم والطفل المتخصص تيجاني هادام تيبازة.

يشمل هذا المجتمع كلا الجنسين (62.5%) ذكور و (37.5%) فتيات بنسبة جنس ذكور / إناث 1.66.

في دراستنا ، كان يرقان البيليروبين الحر (غير المقترن) هو النوع الأكثر شيوعًا (96.25%) أكثر من يرقان البيليروبين المترافق (3.75%).

تشير دراستنا إلى أن الأسباب الأكثر شيوعًا لليرقان ترجع إلى: عدم توافق الجنين والأم مع نظام ABO (37.5%) (وعدم توافق الجنين والأم مع نظام الموارد البشرية (13.75%) ، الخداج (25%). الأسباب الأخرى الأقل شيوعًا هي اليرقان المعدي (3.75%). مع انتشار اليرقان الميكر (76.25%) مقارنة باليرقان المتأخر والمطول (22.5% و 1.25%).

وفقًا لنتائج المعلومات التي تم الحصول عليها في فحوصات البيليروبين الأربعة: في الفحص الأول ، لوحظ مستوى البيليروبين الكلي عند 157.28 مجم / لتر وأن مستوى البيليروبين غير المباشر هو 138.94 مجم / لتر ، في الفحص الثاني نلاحظ زيادة في إجمالي البيليروبين بقيمة 169.94 ملجم / لتر والبيليروبين غير المباشر 152.66 ملجم / لتر ، مما يدل على إصابة الأطفال حديثي الولادة باليرقان. بعد العلاج بالضوء يلاحظ انخفاض تدريجي في الجرعة الثالثة وهو البيليروبين الكلي بقيمة 147.22 مجم / لتر والبيليروبين غير المباشر بقيمة 128.22 مجم / لتر فيما يتعلق بالجرعة الرابعة ويلاحظ أن إجمالي البيليروبين هو 118.22 ملجم / لتر وأن البيليروبين غير المباشر 101.22 ملجم / لتر.

وجدنا أنه بغض النظر عن عدد الاختبارات التي يتم إجراؤها ، فإن العلاج بالضوء هو العلاج الأكثر استخدامًا على نطاق واسع لفرط البيليروبين في الدم.

من نتائج الاختبار الإحصائي استنتج أن جلسة واحدة من العلاج بالضوء ليست كافية لعلاج فرط البيليروبين.

الكلمات المفتاحية: اليرقان ، البيليروبين ، حديثي الولادة ، عدم توافق العامل الريصي ، عدم توافق ABO ، عدم توافق الجنين مع الأم ، العلاج بالضوء ، فرط بيليروبين الدم .

Liste des abréviations

ABO : Système de groupes sanguins.

AHAI : Anémie hémolytique auto-immune.

BC : Bilirubine conjuguée.

BD : Bilirubine direct.

BNC : Bilirubine non conjuguée.

BR : Bilirubine.

BT : Bilirubine totale.

BTC : Bilirubinomètre transcutané.

EST : Exanguino transfusion.

G6PD : Glucose-6-phosphate déshydrogénase.

IFM ABO : l'incompatibilité fœto-maternelle dans le système ABO.

IFME : Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire.

IFM Rh : l'incompatibilité fœto-maternelle Rhésus.

INE : l'ictère non étiqueté.

INF : l'ictère a l'infection néonatale.

IS : l'ictère simple (physiologique, immaturité hépatique).

PK : Pyruvate kinase.

PTC : Photothérapie conventionnelle.

PTI : Photothérapie intensive.

RH : Rhésus.

UGT1A1 : Gène de l'uridinediphosphoglucuronosyl transférase.

Liste des figures

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Synthèse, transport et excrétion de la bilirubine..... | 4 |
| Figure 2: Incidence des ictères sévères et nucléaires au niveau des pays de tiers monde. (Greco, 2016). | 8 |
| Figure 3: Guide d'évaluation clinique de l'ictère du nouveau-né (Kramer). | 9 |
| Figure 4: Echelle colorimétrique des selles (carnet de santé, modèle, 2018). | 10 |
| Figure 5: Représente l'anémie sphérocytaire (BEN HOUMICH, 2017). | 14 |
| Figure 6: Métabolisme de la bilirubine (Crigler Najjar type 1 et 2). | 18 |
| Figure 7: Métabolisme hépatique de la bilirubine..... | 19 |
| Figure 8: Anatomopathologique du cerveau d'un nouveau-né décède à la suite d'un ictère nucléaire. (Cortey, 2012)..... | 22 |
| Figure 9: Mécanisme d'action de la photothérapie. (Sawyer, 2015). | 24 |
| Figure 10: La répartition des nouveau-nés selon le sexe. | 37 |
| Figure 11: Répartition de la population étudiée selon la présence d'ictère pathologique. | 37 |
| Figure 12: Répartition des nouveau-nés selon les types d'ictères. | 38 |
| Figure 13: Répartition des nouveau-nés selon les classes de chaque type d'ictère. | 38 |
| Figure 14: Répartition selon le groupage sanguin du nouveau-né et la mère. | 38 |
| Figure 15: Répartition de la population étudiée selon les résultats de test de Coombs. | 39 |
| Figure 16: La répartition des nouveau-nés selon l'apparition d'ictère..... | 39 |
| Figure 17: Répartition des nouveau-nés selon le taux de la bilirubine plasmatique. | 40 |
| Figure 18: Répartition et suivie des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée deux fois. | 41 |
| Figure 19: Répartition et suivie des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée Trois fois. | 42 |
| Figure 20: Répartition et suivie des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée quatre fois. | 43 |

Liste de tableaux

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Tableau 1: Propriété physico-chimique de la bilirubine. | 6 |
| Tableau 2: La répartition de taux de bilirubine chez les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée deux fois. | 44 |
| Tableau 3: La répartition de taux de bilirubine chez nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée trois fois..... | 45 |
| Tableau 4: La Répartition de taux de bilirubine chez nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée quatre fois..... | 46 |
| Tableau 5: Valeur usuelles de la bilirubine plasmatique. | 67 |
| Tableau 6: Préparation des dilutions pour test de CRP..... | 67 |
| Tableau 7: Phénotype de système ABO..... | 67 |
| Tableau 8: Détermination des groupes sanguins A, B, O et AB sur plaque d'opaline..... | 67 |
| Tableau 9: Répartition des patients selon le sexe. | 68 |
| Tableau 10: Répartition des nouveau-nés selon la présence ou l'absence d'ictère pathologique. | 68 |
| Tableau 11: Répartition des nouveau-nés selon les classes des types d'ictère..... | 71 |
| Tableau 12: Répartition selon le groupage sanguin du nouveau-né et la mère..... | 68 |
| Tableau 13: Répartition des nouveau-nés selon les types d'ictère. | 68 |
| Tableau 14: Répartition des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique. | 69 |
| Tableau 15: Répartition de la population étudiée selon les résultats de test de Coombs. | 69 |
| Tableau 16: Répartition des nouveau-nés selon l'apparition de l'ictère. | 69 |
| Tableau 17: Rassemble les fréquences théoriques et les fréquences observées. | 69 |
| Tableau 18: Calcul de khi-Deux. | 73 |
| Tableau 19: Présente les valeurs critiques du Khi-Deux pour différent valeur α et différent valeur V | 73 |
| Tableau 20: Résultat global des dosages réalisés chez les 80 nouveau-nés étudiés.... | Erreur ! |

Signet non défini.

Sommaire

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction..... | 01 |
| Chapitre I : Rappels bibliographique | |
| I.1. Physiopathologie et métabolisme de bilirubine..... | 03 |
| I.1.1 Métabolisme normal de bilirubine..... | 03 |
| I.1.1.1 Etape pré-hépatique (Synthèse de la bilirubine)..... | 03 |
| I.1.1.2 Étape hépatique (Conjugaison)..... | 03 |
| I.1.1.3 Etape post-hépatique : Elimination..... | 03 |
| I.1.2 Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatal..... | 04 |
| I.1.2.1 Production augmentée de bilirubine en période néonatale..... | 04 |
| I.1.2.2 Elimination diminuée de la bilirubine en période néonatale..... | 05 |
| I.2. Propriété physico-chimique de la bilirubine et la bile..... | 05 |
| I.2.1 .Définition de bile..... | 05 |
| I.2.2. Propriété physico-chimique de la bilirubine..... | 05 |
| I.2.3. Rôle antioxydant de la bilirubine..... | 06 |
| I.3. Etude physiopathologique de l'ictère..... | 06 |
| I.3.1. Définition d'ictère..... | 06 |
| I.3.1.1. Etiologies des ictères néonataux« pathologiques »..... | 07 |
| I.3.1.2. Ictères à bilirubine libre ou non conjuguée..... | 07 |
| I.3.1.3. Ictères à bilirubine conjuguée ou mixte avec prédominance de bilirubine conjuguée..... | 07 |
| I.3.2. Epidémiologie..... | 08 |
| I.3.3. Diagnostic d'ictère..... | 08 |
| I.3.3.1. Etude clinique..... | 08 |
| I.3.3.2. Etude Paraclinique..... | 09 |
| I.3.4. Diagnostic étiologique..... | 10 |
| I.3.4.1. Anamnestiques..... | 10 |
| I.3.4.2 .Cliniques..... | 10 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I.3.4.3. Biologiques..... | 10 |
| I.3.5. Etiologie..... | 11 |
| I.3.5.1. Ictère a bilirubine indirecte..... | 11 |
| I.3.5.1.1. Ictère hémolytique..... | 12 |
| I.3.5.1.1.1. Par incompatibilité fœto-maternel..... | 12 |
| I.3.5.1.1.2. Incompatibilité ABO..... | 12 |
| I.3.5.1.1.3. La Maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus D..... | 12 |
| I.3.5.1.1.4. Incompatibilité de sous-groupe..... | 12 |
| I.3.5.1.1.5. L'anémie hémolytique..... | 13 |
| I.3.5.1.1.5.1. Anémie hémolytique auto-immune..... | 13 |
| I.3.5.1.1.5.2. Les anémies hémolytiques constitutionnelle..... | 13 |
| I.3.5.1.2. Les ictères non hémolytiques..... | 15 |
| I.3.5.1.2.1. L'ictère physiologique du nouveau-né..... | 15 |
| I.3.5.1.2.2. L'ictère persistant..... | 16 |
| I.3.5.1.2.3. L'ictère d'allaitement au sein..... | 16 |
| I.3.5.1.2.4. L'ictère au lait maternel..... | 16 |
| I.3.5.1.2.5. Ictères par déficit permanent de la glucuro-conjugaison de la bilirubine..... | 17 |
| I.3.5.1.2.5.1. La maladie de Crigler-Najjar..... | 17 |
| I.3.5.1.2.5.2. Le syndrome de Gilbert..... | 18 |
| I.3.5.1.2.6. Infection urinaire..... | 19 |
| I.3.5.2. Ictère à bilirubine direct..... | 19 |
| I.3.5.2.1. Cholestase néonatale..... | 19 |
| I.3.5.2.1.1. Cholestases extra- hépatiques..... | 19 |
| I.3.5.2.1.2. Cholestases intra –hépatiques..... | 20 |
| I.3.5.2.2. Syndrome infectieux..... | 21 |

| | |
|------------------------------------------------------------------|----|
| I.3.5. 3. Autres causes..... | 21 |
| I.3.6. La complication..... | 21 |
| I.3.6.1. Encéphalopathie bilirubinémie aigue..... | 22 |
| I.3.6.2. Encéphalopathie bilirubinémie chronique..... | 22 |
| I.3.7. La conséquence de COVID 19 chez les femmes enceintes..... | 22 |
| I.3.8. Traitement..... | 23 |
| I.3.8.1. Perfusion d'albumine..... | 23 |
| I.3.8.2. Phénobarbital..... | 23 |
| I.3.8.3. Métalloporphyrine..... | 23 |
| I.3.8.4. Les immunoglobulines intraveineuses..... | 23 |
| I.3.8.5. Exsanguino-transfusion..... | 23 |
| I.3.8.6. Photothérapie..... | 24 |
| I.3.9. Evaluation de l'évolution..... | 24 |
| I.3.9.1. Surveillance..... | 24 |
| I.3.9.2. Dépistage et prévention..... | 25 |
| Chapitre II : Matériels et méthodes | |
| II.1 Lieu et durée du stage..... | 26 |
| II.2 Matériel..... | 26 |
| II.2.1. Le matériel non biologique..... | 26 |
| II.2.2. Matériel biologique..... | 26 |
| II.3 - Méthode de dosage..... | 28 |
| II.3.1. Dosage de bilirubine..... | 28 |
| II.3.2. Dosage de la protéine C- réactive..... | 29 |
| II.3.3. Détermination du groupage sanguin..... | 30 |
| II.3.4. Détermination du groupage Rhésus..... | 31 |
| II.3.5. Détermination de phénotype..... | 32 |
| II.3.6. Test de coombs..... | 33 |

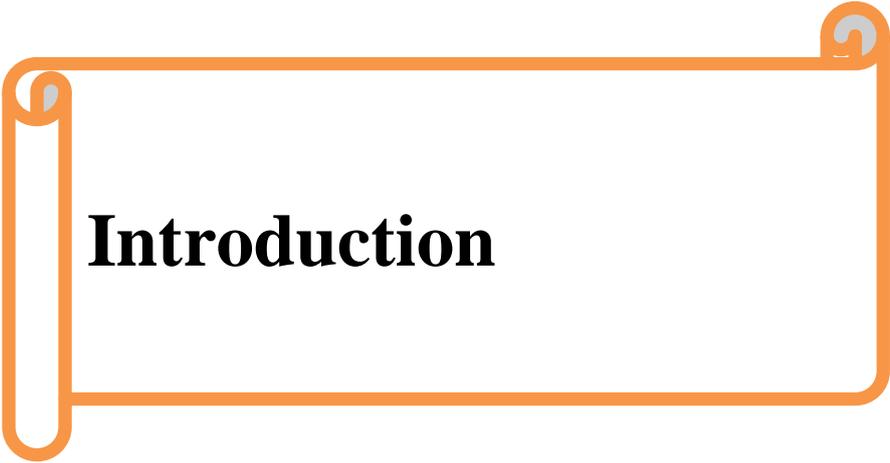
| | |
|-------------------------------------------------|----|
| II.3.6.1. Test de coombs direct..... | 33 |
| II.3.6.2. Méthode de test de coombs direct..... | 33 |
| II.4. Analyse statique..... | 35 |

Chapitre III : Résultats et discussion

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| III.1. La répartition des nouveaux nés selon le sexe..... | 36 |
| III.2. La répartition des nouveaux nés selon la présence d'ictère..... | 36 |
| III.3. Répartition des nouveaux nés selon les types d'ictère..... | 37 |
| III.4. Répartition des nouveaux nés selon les classes d'ictère..... | 37 |
| III.5. Répartition des groupages sanguins entre les nouveau-nés et la mère..... | 38 |
| III.6. Répartition des nouveau-nés selon le résultat du test de Coombs..... | 38 |
| III.7. Répartition des nouveaux nés selon l'apparition de l'ictère..... | 39 |
| III.8. Répartition des nouveaux nés selon le taux de la bilirubine plasmatique..... | 39 |
| III.9. Effet de la photothérapie sur le taux de la bilirubinémie..... | 40 |
| III.9.1. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée deux fois..... | 40 |
| III.9.2. Les nouveaux nés pour lesquels la bilirubine est dosée trois fois..... | 41 |
| III.9.3. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée quatre fois..... | 41 |
| III.10. Les résultats du test statistiques..... | 42 |
| III.10.1. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée deux fois..... | 42 |
| III.10.2. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée trois fois..... | 43 |
| III.10.3. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée quatre fois..... | 44 |
| Discussion générale | 45 |
| Conclusion et perspectives | 50 |

Références bibliographiques

Annexes

An orange border that forms a horizontal scroll shape, with a vertical strip on the left side and rounded ends on the top and right. The word "Introduction" is centered within this scroll.

Introduction

Introduction

L'ictère néonatal est fréquent puisqu'on estime qu'il touche environ 2/3 des nouveau-nés, le plus souvent il s'agit d'un ictère simple qui ne nécessite pas de traitement et n'a aucune conséquence (**Labrun, 2001**). L'ictère, qui correspond à une hyper bilirubinémie, est un symptôme très courant chez le nouveau-né. (**Veronique, 2000**).

Le nouveau-né traverse lors de ses premiers jours de vie une période de vulnérabilité. En effet, il doit réaliser une série d'ajustements fonctionnels, métaboliques, respiratoires et circulatoires destinés à autonomiser les grandes fonctions vitales. C'est ce que l'on appelle plus communément la période d'adaptation à la vie extra-utérine. Parmi les fonctions à maturation essentiellement postnatale avec un ajustement dans les premiers jours de vie, figure le métabolisme de la bilirubine. Les nouveaux nés présentent très souvent une hyper bilirubinémie se manifestant par un ictère (coloration jaune des téguments et des muqueuses). Ce phénomène est fréquent puisqu'il concerne 60 à 80% des nouveau-nés mais est le plus souvent transitoire. (**Vert et al., 2005**), (**Straczek et al.,2008**) De plus ces hyper bilirubinémies n'entraînent le plus souvent aucune conséquence pour l'enfant. Seuls 2,5 à 5% des nouveau-nés présentant une hyper bilirubinémie développent une hyper bilirubinémie dite sévère avec risque de complications neurologiques importantes (troubles de la coordination par atteinte des noyaux gris centraux, troubles oculomoteurs et surdité centrale).

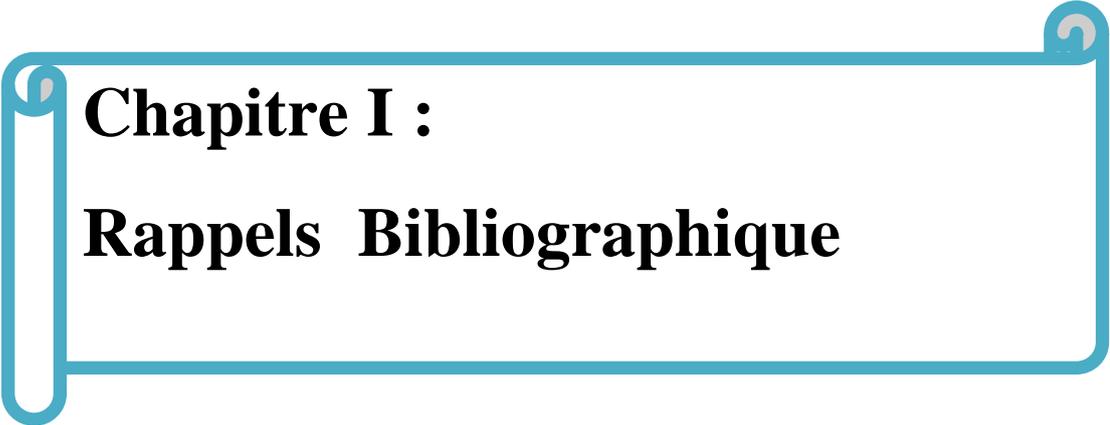
L'incidence de l'ictère chez les nouveau-nés est mal évaluée car l'ictère n'est pas défini de la même manière selon les études et les pays, elle varie selon l'origine géographique, le groupe sanguin et le taux d'allaitement. En France, elle n'est pas connue mais la pratique professionnelle montre néanmoins que cette pathologie est fréquente puisqu'elle concerne 30 à 50 % des nouveau-nés. (**Bedu ,2011**).

L'ictère néonatal est une entité très différente de l'ictère qui peut survenir plus tard dans la vie. La fréquence, le plus souvent le caractère bénin et spontanément résolutif de ce symptôme chez le nouveau-né. Mais il peut aussi soulever de nombreuses pathologies. (**Sender et al., 1992**).

Introduction

L'objectif de ce travail est de mesurer le taux de bilirubine, CRP, et de réaliser le test de Coombs et groupage sanguin dans le suivi des nouveau-nés atteints d'ictère, en différenciant l'ictère à bilirubine conjuguée d'un ictère à bilirubine non conjuguée, beaucoup plus grave car en l'absence de soins, il peut évoluer vers un ictère nucléaire. Et deuxièmement de connaître l'étiologie de cet ictère.

Ce mémoire de fin d'étude est articulé en trois chapitres, le premier chapitre consistera à des rappels bibliographiques concernant la bilirubine et étiologie ainsi que l'ictère néonatale , et le deuxième chapitre abordera le matériel et les méthodes utilisé lors de la réalisation de cette étude, ce dernier sera suivis d'un troisième chapitre qui comportera les résultats et discussion des résultats obtenus suivis par une conclusion et des perspectives.



Chapitre I :

Rappels Bibliographique

I.1. Physiopathologie et métabolisme de bilirubine :

Le métabolisme de la bilirubine s'adapte physiologiquement après la naissance sur 7 à 10 jours de vie chez nouveau-née à terme pour ses trois étapes : production, conjugaison et excrétion. (Cortey ,2018).

Quatre compartiments physiologiques sont importants dans le métabolisme de la bilirubine :

- Le système réticulo-endothélial où il est normalement synthétisé.
- Le plasma où il est acheminé, notamment vérifié, est en excès.
- Le foie qui le capte pour le conjuguer et l'excréter dans la bile.
- Le tractus intestinal où il est transformé en pigments biliaires qui sont soit réabsorbé, soit excrétés dans les selles.

I.1.1. Métabolisme normal de bilirubine :

I.1.1.1. Etape pré-hépatique : Synthèse de la bilirubine :

La bilirubine est pigment provenant en majeure partie de la destruction dans le système réticulo- endothélial des hématies dont la durée de vie est en moyenne de 120 jours. La destruction des hématies conduit a la libération :

- d'hémoglobine, qui est ensuite déstructurée en chaîne α et β .
- de fer.
- de globine.
- et de la fraction hémique, qui, une fois dégradée par action de l'hème Oxygénase, conduit à la libération de la bilirubine libre (BL) ou non conjuguée (BNC). (Cortey et al., 2011).

I.1.1.2. Étape hépatique : Conjugaison.

La bilirubine non conjuguée (BNC) est très peu soluble dans l'eau (liposoluble). La conjugaison hépatique est donc une étape obligatoire pour que la bilirubine puisse être excrétée dans la bile. La conjugaison se fait principalement avec l'acide glucuronique grâce à une enzyme du réticulum endoplasmique, la bilirubine liée à l'albumine. Lorsque les fonctions hépatiques sont normales, la bilirubine est totalement transformée dans le foie en bilirubine conjuguée.

La bilirubine conjuguée hydrosoluble sera ensuite excrétée dans la bile. (Keren et al., 2005).

I.1.1.3. Etape post-hépatique : Elimination.

Déversée dans le duodénum, la bilirubine subira une succession de modification structurale conduisant à la formation de bilinogène, dont la majeure partie sera excrétée sous forme de

stercobiline dans les selles et urobiline dans les urines. En cas de transit ralenti (ce qui est fréquemment le cas dans le premier jour de vie et en cas d'alimentation insuffisante), une réabsorption de la bilirubine est possible à partir de tube digestif par activation du cycle entéro-hépatique. (Keren et al., 2005).

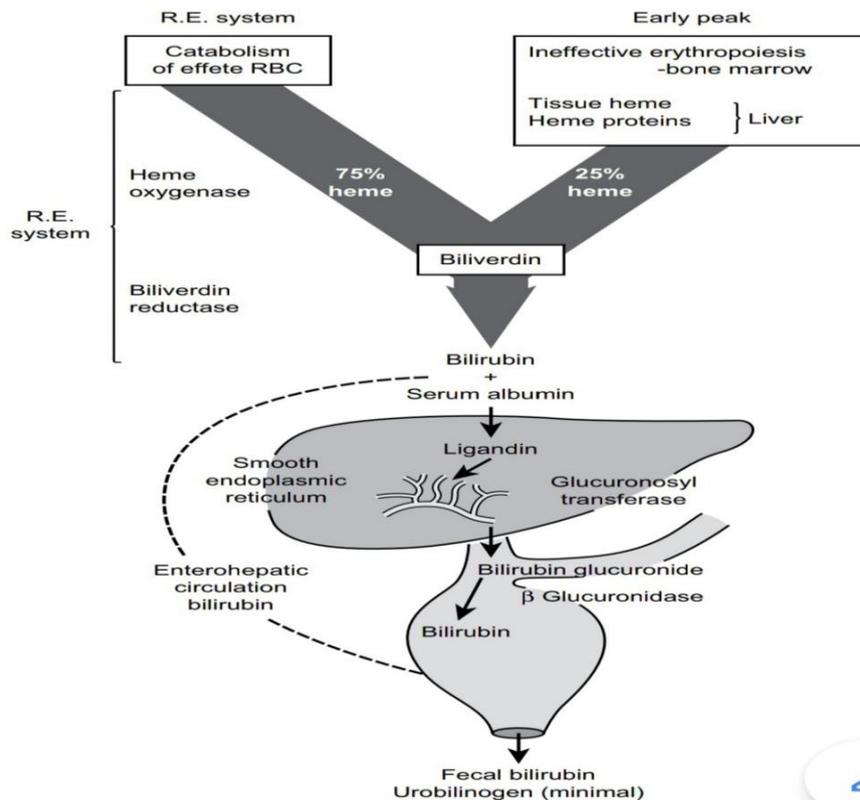


Figure 1: Synthèse, transport et excrétion de la bilirubine. (Maisels et al., 2005)

I.1.2. Particularités du métabolisme de la bilirubine en période néonatal :

I.1.2.1 Production augmentée de bilirubine en période néonatale :

Dans les premiers jours de vie, la production de la bilirubine est augmentée. Celle-ci est le reflet d'une polyglobulie physiologique chez le nouveau-né associée à une durée de vie diminuée des érythrocytes, mais aussi de l'activité importante de l'hème oxygénase. La production de bilirubine chez un nouveau-né est estimée à 8,5 mg /Kg /24h, soit deux à trois fois plus élevée que chez l'adulte. (Cortey et al., 2011).

I.1.2.2.Élimination diminuée de la bilirubine en période néonatale :

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

- De l'imaturité hépatique : l'activité de la glycuronyl-transférase débute après la naissance dépend de la qualité et de la quantité d'alimentation.

- D'un cycle entéro-hépatique augmenté.

- Et d'une élimination digestive diminuée.

L'ictère dit « physiologique » du nouveau-né est le reflet d'un déséquilibre d'adaptation, entre cette production de bilirubine augmentée et cette élimination de la bilirubine diminuée, se traduisant par un excès de bilirubine non conjuguée ou libre dans le sang. Il se manifeste généralement vers le deuxième ou troisième jour de vie de l'enfant, avec un pic entre le quatrième et le cinquième jour et régresse à la fin de la première semaine de vie. L'incidence de ce phénomène est élevée, puisqu'il concerne 60 à 80% des nouveau-nés, et est majoré en cas d'allaitement maternel. (Cortey *et al.*, 2011).

I.2. Propriété physico-chimique de la bilirubine et la bile :

I.2.1 .Définition de bile :

C'est un liquide sécrété par les cellules hépatiques, qui contribue à la digestion des graisses. Bile de couleur jaune verdâtre et de goût amer, contient de l'eau, des électrolytes (sels), un pigment de la bilirubine résulte de la dégradation de l'hémoglobine et des sels biliaires qui en émulsifiant les graisses, jouent un rôle essentiel dans leur digestion par l'intestin.

Collectées par le canal hépatique, la bile quitte le foie par les voies biliaires et stockée dans le canal hépatique, la bile quitte le foie par les voies biliaires et stockée dans le canal cholédoque et la vésicule biliaire. Dès que la graisse d'un repas passe de l'estomac au duodénum, elle déclenche la libération d'une hormone qui à son tour provoque la contraction de la vésicule biliaire et l'écoulement de la bile dans le duodénum. À travers le canal biliaire principal. (Wainsten ,2009).

I.2.2. Propriété physico-chimique de la bilirubine : (Mayer *et al.*, 1983).

La bilirubine totale se compose surtout de deux fractions principales : la bilirubine conjuguée (direct) et la bilirubine non conjuguée (indirect) .La différence entre ces deux fractions présente dans le tableau suivant :

Tableau 1: Propriété physico-chimique de la bilirubine.

| Bilirubine non conjugué | Bilirubine conjuguée |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Appelée bilirubine indirecte ou bilirubine libre • Soluble dans les solvants organiques et dans les lipides (liposolubles) • Insoluble dans l'eau (non hydrosoluble) • Ne peut pas être filtrée par le glomérule rénal • Toxique pour le système nerveux | <ul style="list-style-type: none"> • Appelée bilirubine directe • Hydrosoluble • Non liposoluble • Filtrée par le glomérule rénal • Non toxique pour système nerveux |

I.2.3. Rôle antioxydant de la bilirubine :

La bilirubine est un produit final de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. La bilirubine est capable de piéger ROO• et l'oxygène singlet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires. (Haleng et al., 2007).

Afin d'éviter le stress oxydatif dû à une augmentation de la teneur en oxygène circulant, une hémolyse physiologique s'installe suivie de la production de bilirubine non conjuguée, qui est lipophile et se diffuse dans tous les tissus. Il possède une propriété antioxydant marquée : c'est son rôle physiologique. Le foie est entravé dans sa capacité à conjuguer la bilirubine, qui est soluble dans l'eau, ne peut pas se diffuser dans tous les tissus et n'a aucun effet antioxydant. Il ne s'agit donc pas d'un cas d'immaturité hépatique, mais d'une condition qui fait partie de l'adaptation à la vie extra-utérine. (Oreste, 2014).

I.3. Etude physiopathologique de l'ictère

I.3.1. Définition d'ictère :

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

On distingue différents types d'ictères néonataux :

- **Ictère précoce :**

Un ictère est dit précoce lorsqu'il est constaté cliniquement chez un nouveau-né âgé de moins de 24 heures de vie.

- **Ictère tardif :**

C'est un ictère qui apparaît chez un nouveau-né âgé de 7 jours de vie et plus.

- **Ictère persistant :**

C'est un ictère qui est encore présent cliniquement chez un nouveau-né âgé de 14 jours de vie et plus.

- **Ictère pathologique :**

Les taux de bilirubine qui s'écartent de la plage normale et nécessitant une intervention seraient définis comme une jaunisse pathologique. L'apparition de la jaunisse dans les 24 heures, l'augmentation de la bilirubine sérique au-dessus de 5 mg / dl / jour, les concentrations maximales au-dessus de la fourchette normale attendue, la présence d'une jaunisse clinique au-delà de 2 semaines et de la bilirubine conjuguée (vêtements tachés d'urine foncée) seraient classés dans la jaunisse pathologique. (**Agrawal et al., 2001**).

I.3.1.1. Etiologies des ictères néonataux « pathologiques »

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

- les ictères à bilirubine libre ou bilirubine non conjuguée,
- les ictères à bilirubine conjuguée. (**Atkinson et al., 2011**).

I.3.1.2. Ictères à bilirubine libre ou non conjuguée

Ils sont les plus fréquents et représentent 99% des ictères néonataux. Le raisonnement physiopathologique permet de s'orienter parmi les ictères à bilirubine non conjuguée en distinguant ceux par augmentation de la production et ceux par diminution de l'élimination de bilirubine. (**American, 2004**).

I.3.1.3. Ictères à bilirubine conjuguée ou mixte avec prédominance de bilirubine conjuguée

Ces types d'ictères sont plus rares puisqu'ils représentent moins de 1% des ictères du nouveau-né. Néanmoins ils sont toujours pathologiques et doivent faire l'objet d'une

exploration spécialisée en hépatologie pédiatrique. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic étiologique et la sanction est soit chirurgicale soit métabolique. (Mazurier, 2011).

I.3.2. Epidémiologie :

L'incidence des ictères des nouveau-nés est mal connue en raison des difficultés de définitions, de la variabilité selon les origines géographiques, des taux d'allaitement maternel, des groupes sanguins et des sorties précoces. Un taux d'incidence au Royaume-Uni en 2001 était de 5.5 ictères (bilirubinémie 350 mol/L) pour 1000 naissances vivantes. Au Danemark, en 2000-2001, une incidence de 25 pour 100 000 naissances était notée pour des ictères sévères au-delà de 385 mol/L. Aux USA, en 1995-1996, des taux de 20 pour 1000 naissances étaient rapportés pour des bilirubinémies > 350 mol/L, de 1.5 pour 1000 pour des bilirubinémies > 430 mol/L et de 10 pour 100 000 pour des bilirubinémies > 500 mol/L. En France, cette incidence n'est pas connue. (KRIBI et al.,2006).

Elle est souvent modérée, néanmoins, des IFM dans le système ABO avec anémie sévère sont parfois observées plus particulièrement chez les petits garçons originaires d'Afrique subsahariens. (Lehlimi ,2019).

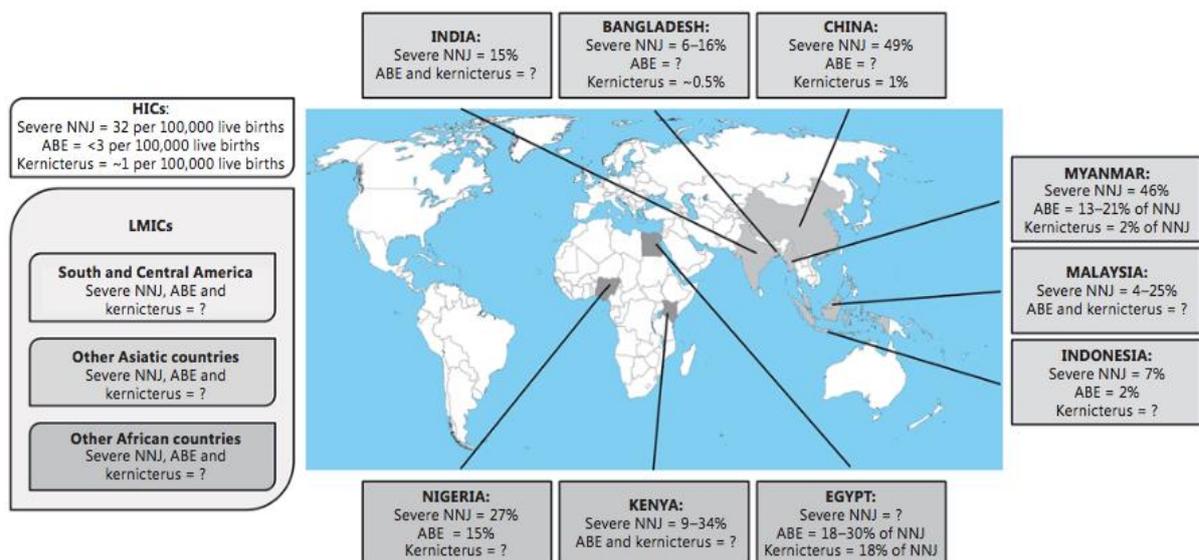


Figure 2: Incidence des ictères sévères et nucléaires au niveau des pays de tiers monde. (Greco, 2015).

I.3.3. Diagnostic d'ictère

I.3.3.1. Etude clinique :

Son diagnostic est généralement évident lors d'un examen. Complet pour le nouveau-né dès les premiers jours de vie à la maternité ou lors des premières consultations médicales

systématiques de suivi. Le nouveau-né doit être complètement déshabillé et observé à la lumière naturelle. La coloration ictérique s'étend dans le sens céphalo-caudal, l'atteinte de la plante du pied témoignant de son intensité. Chez les nouveau-nés à peau noire, le dépistage est plus difficile et l'étude de la conjonctive est donc très informative. (Bourrillon et al., 2011)

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



| Surface du corps | Niveau de bilirubine indirect dans le sang |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Face | 40 à 60 mg / l |
| Thorax et partie supérieure de l'abdomen | 80 à 100 mg / l |
| Partie inférieure de l'abdomen et bassin | 120 à 140 mg / l |
| Membres supérieurs et inférieurs | 150 à 180 mg / l |
| Paumes des mains et plantes des pieds | 150 à 200 mg / l |

Figure 3:Guide d'évaluation clinique de l'ictère du nouveau-né. (Agrawal, 2001)

I.3.3.2. Etude Paraclinique :

La détection clinique de l'ictère néonatal par l'inspection n'est pas suffisamment sensible. Son intensité et sa sévérité sont parfois sous-estimées par l'examen. Un dépistage systématique à la maternité est assuré par un bilirubinomètre transcutané. Cet appareil, appliqué sur le font et le sternum du nouveau-né, évalue par mesure optique la concentration de bilirubine total. Les valeurs mesurées sont reportées sur des courbes de référence (abscisse : âge, ordonnée : concentration de bilirubine total), déterminant le mode de surveillance (clinique, évaluation transcutané, bilirubinémie) et évaluant l'éventuel recours à des mesures thérapeutiques. Cette méthode non invasive ne remplace pas pour autant la

méthode de mesure de référence diagnostique, à savoir le dosage sanguin de la bilirubine. (Barow *et al.*,2016).

I.3.4. Diagnostique étiologique :

La démarche diagnostic repose sur les éléments suivants :

I.3.4.1. Anamnestiques :

Antécédents familiaux de maladie sanguine (ABO par exemple) ou de maladie hépatique, origine géographique à risque de maladie hémolytique et l'âge gestationnel (prématurité entre 35 et 37 SA).

I.3.4.2 .Cliniques :

Condition de la naissance et facteurs de risque (prématurité, hypotrophie, hématomes ...) ; Age de début d'apparition de l'ictère, Coloration des selles et des urines (urine clair (ictère à bilirubine libre) ou foncées (ictère à bilirubine conjuguée) ; Recherche d'une hépatomégalie, splénomégalie , Existence de signe d'anémie, d'infection, neurologique ; Type d'alimentation (Allaitement maternel). (KRIBI *et al.*,2006).



Figure 4:Echelle colorimétrique des selles (carnet de santé, modèle, 2018).

I.3.4.3. Biologiques :

Recherche d'agglutinines irrégulières chez la mère pendant la grossesse (système Rhésus) ; groupe sanguin et test de Coombs direct :

- **Si Coombs direct positif :**(en l'absence de traitement anti-D pendant la grossesse) oriente vers : une incompatibilité foeto-maternelle dans le système ABO ou Rhésus (D, petit c, E, Kell...).
- **Si Coombs direct négatif :** oriente vers : un déficit en G6-PD, la maladie de Crigler-Najjar, la maladie de Minkowski- Chauffard, sans exclure l'incompatibilité ABO. (KRIBI *et al.*,2006).

- **Hémogramme :**

L'anémie est souvent présente, mais elle est souvent masquée par l'ictère. L'hémogramme oriente aussi vers l'origine infectieuse de l'ictère. (Sawadogo et al., 2001).

- ✓ **C-Réactive Protéine :** Pour le diagnostic de l'origine infectieuse de l'ictère
- ✓ D'autres examens sanguins sont aussi essentiels dans le diagnostic étiologique de l'ictère tel que :

- ECBU
- Sérologies
- Ponction lombaire
- Hémocultures
- Albuminémie
- Fonctions hypophysaire

- **Radiologie :** Pour le complément de la prise en charge diagnostic :

- Radiographie thoraco-abdominale- Echographie abdominale

- **Bilirubinémie totale, libre et conjuguée :**

La majorité des ictères néonataux sont à bilirubine libre, mais il faut rechercher un ictère à bilirubine Conjuguée, plus rare, aux étiologies plus graves.

- ✓ A prédominance libre = hémolyse constitutionnelle ou immunologique, ictère physiologique, polyglobulie, résorption d'hématomes, ictère du prématuré, ictère au lait maternel.
- ✓ A prédominance conjuguée = pathologie hépatique telle que fœtopathie avec hépatite virale ou bactérienne, atresie des vois biliaire. (Laumonier et al.,2005).

- **Numération sanguine :**

Un dosage de l'hémoglobine permet de mesurer les conséquences d'une hémolyse.

- **Dosage de G6PD :**

Il est recommandé de doser la G6PD, en cas forte recommandation dans la plupart des cas basée sur des essais bien conduits bénéfiques supérieurs aux risques.

- ✓ Antécédent,
- ✓ Pic ictérique vers J4-J5,
- ✓ Ictère répondant mal à la photothérapie
- ✓ Origine géographique exposée (Méditerranée, Proche-Orient, Afrique, Asie du Sud...)
(KRIBI et al.,2006).

I.3.5.Etiologie :

I.3.5.1. Ictère a bilirubine indirecte :

Les ictères à bilirubine libre sont caractérisés par une augmentation du taux sanguin de bilirubine libre c'est-à-dire n'ayant pas subi de transformation dans le foie. Cette bilirubine est lipophile et traverse aisément les membranes biologiques pouvant ainsi se fixer sur les noyaux gris centraux et entraîner un ictère nucléaire, complication la plus grave de l'ictère. Ce type d'ictère, peut-être ou non hémolytique. (Machado, 2009).

I.3.5.1.1. Ictère hémolytique :

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

I.3.5.1.1.1. Par incompatibilité fœto-maternel :

L'allo-immunisation des érythrocytes fœtaux maternels est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo anticorps dirigés contre les antigènes des groupes sanguins présents dans les globules rouges du fœtus et hérités du père. Elle résulte de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors d'une transfusion, d'une transplantation ou lors d'une précédente grossesse. Le transfert placentaire et la liaison des anticorps aux cibles antigéniques érythrocytaires fœtales provoquent une hémolyse chez le fœtus et le nouveau-né. (Bricca et al., 2011).

I.3.5.1.1.2. Incompatibilité ABO :

L'incompatibilité fœtaux - maternelle dans le système ABO est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires. La maladie hémolytique secondaire est souvent bénigne et n'intéresse que 10 % à 20 % des nouveaux-nés ABO incompatibles avec leurs mamans.

Elle résulte d'un conflit immunologique entre un antigène érythrocytaire du nouveau-né et le système immunitaire de la mère dû à la présence d'allo-anticorps de type IgG anti- A et anti- B d'origine maternelle en réaction avec des globules rouges fœtaux responsables de l'hémolyse fœtale et néonatale. (Lehlimi et al., 2019).

I.3.5.1.1.3. La Maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus D :

Une anémie hémolytique iso-immune de gravité variable peut survenir lorsqu'une incompatibilité Rh se développe entre une mère Rh-négative préalablement sensibilisée à l'Antigène Rh (D) et son fœtus Rh positif. L'apparition de la maladie clinique commence in utero lorsque le résultat d'un transfert placentaire actif de l'anticorps maternel immunoglobuline (Ig G-Rh.) Elle se manifeste par une anémie hémolytique partiellement compensée, modérée à sévère naissance, avec une hyper bilirubinémie non conjuguée se développant au début de la période néonatale. (Gomelle et al., 2013).

I.3.5.1.1.4. Incompatibilité de sous-groupe :

D'autres anticorps allo-immuns sont devenus relativement plus importants comme cause d'hémolyse. Les principaux anticorps retrouvés sont anti E, les anti-c et les anti-k(Kell) peuvent provoquer des maladies hémolytiques sévères chez les nouveau-nés. Cela ne peut pas être évité par l'utilisation de Rh spécifique de l'antigène D'immunoglobuline. (**Gomelle et al.,2013**).

Ainsi il est recommandé que toutes les mères enceintes doivent une détermination de sous-groupes avant la 34^{ème} semaine. Le test de Coombs directe est souvent positif dans les Incompatibilité de sous-groupes. (**Caldera et al., 1993**).

I.3.5.1.1.5. L'anémie hémolytique :

L'étude de l'anémie hémolytique a bénéficié de contributions récentes de diverses disciplines : la génétique, la biochimie, la physique et la sérologie ont contribué de manière significative à l'établissement du concept de syndrome hémolytique, sur la base du raccourcissement de la durée de vie moyenne d'un globule rouge. (**DENOLIN, 1959**).

I.3.5.1.1.5.1. Anémie hémolytique auto-immune :

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

I.3.5.1.1.5.2. Les anémies hémolytiques constitutionnelles :

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

❖ Les anomalies de la membrane :

Parmi les examens biologiques permettant de mettre en évidence une pathologie constitutionnelle du globule rouge, L'étude de la morphologie des hématies sur frottis sanguin est une étape primordiale dans la démarche diagnostique. Les anomalies sont multiples, intéressant la taille, la teinte et la forme.

Les anomalies de taille et de teinte orientent principalement vers un trouble de production par anomalie de la synthèse de l'hémoglobine ou des acides nucléiques. Interprétation des anomalies de forme est plus délicate car un certain nombre d'entre elles ne sont pas spécifiques d'une pathologie constitutionnelle donnée et sont également retrouvées en

pathologie acquise. Les différentes anomalies sont décrites et répertoriées en précisant les pathologies auxquelles elles se rattachent (Odile *et al.*,2002).

- **Anémie sphérocytaire de Minkowski-Chauffard :**

Cette anomalie congénitale et héréditaire est caractérisée par une sphérocytose et une fragilité osmotique des globules rouges. L'anémie hémolytique disparaît généralement après une splénectomie, la rate joue un rôle dans la destruction des sphérocytoses. Cependant, les globules rouges normaux transformés en sphérocytoses (par chauffage) ne sont pas lysés par la rate. Une anomalie métabolique est probablement responsable de la destruction accélérée. (Weer, 1962).

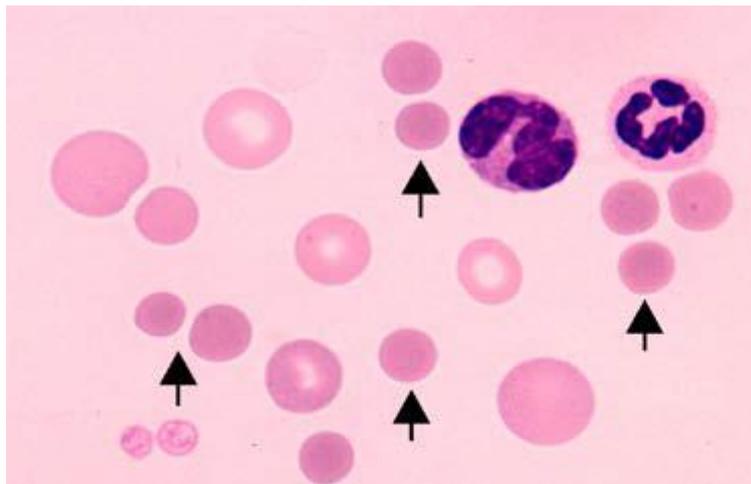


Figure 5: Représente l'anémie sphérocytaire (BEN HOUMICH, 2017).

- **Elliptocytose héréditaire (ovalocytose) :**

C'est une condition caractérisée par la présence d'un pourcentage élevé (70 à 90 %) d'érythrocytes à forme ellipsoïde. Dans 12 % des cas, il existe une anémie hémolytique. La maladie est héréditaire à dominance incomplète. (Weer, 1962).

- **Les hémoglobinopathies :**

C'est une maladie relative à l'hémoglobine, généralement de nature héréditaire (Wainsten, 2009). Elle n'entraîne que très rarement des troubles en période néonatal.

Chaque molécule d'hémoglobine est composée, entre autres, de quatre chaînes polypeptidiques, identiques deux à deux. L'anomalie porte sur ces chaînes, elle peut être quantitative ou qualitative. Elle est due à une mutation ponctuelle d'un gène codant une chaîne. (Weer, 1962).

- ❖ **Hémolyse par déficit enzymatique érythrocytaire :**

- **Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :**

C'est l'enzymopathie humaine la plus fréquente, qui touche plus de 400 millions de sujets à travers le monde. Ce déficit enzymatique est lié à la mutation du gène G6PD, entraînant une diminution variable de l'activité de l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Le caractère peu récurrent des mutations en explique l'hétérogénéité phénotypique. (**Odile et al., 2002**), (**Uyova et al., 2015**).

Les nouveau-nés qui ont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ont une incidence accrue d'hyper bilirubinémie grave. Il est conseillé de procéder au dépistage du déficit en G6PD chez les garçonnets et les fillettes plus vulnérables. Mais malheureusement, dans bien des centres, il faut plusieurs jours avant d'obtenir les résultats d'un test de dépistage du déficit en G6PD. Puisque le déficit en G6PD a des répercussions sur toute la vie, son dépistage demeure utile chez le nourrisson. (**Meloni et al., 1983**).

- **Le Déficit en pyruvate kinase (PK) :**

Le déficit en PK est la plus fréquente des enzymopathies affectant les métabolismes générateurs l'adénosine triphosphate (ATP), comme celles de la dernière étape de la glycolyse, et peut être trouvée partout dans le monde avec une plus grande fréquence en Europe du Nord. Le mode de transmission est autosomique récessif. Les nouveau-nés atteints sont généralement des hétérozygotes composites avec deux allèles mutés et peut présenter une anémie d'intensité variable accompagnée d'un ictère nécessitant parfois une exsanguino-transfusion. (**Pashapour et al., 2007**).

I.3.5.1.2. Les ictères non hémolytiques :

I.3.5.1.2.1. L'ictère physiologique du nouveau-né :

La jaunisse est un phénomène courant au cours de la première semaine de vie.

On parle d'ailleurs de jaunisse physiologique. Cependant, dans certains cas, elle peut atteindre une intensité telle qu'elle présente un risque de complication très grave de noyau, en raison de la toxicité de la bilirubine pour le système nerveux central (encéphalopathie à bilirubine). Ce fut le cas, en particulier, dans les hémolyses massives provoquées par les immunisations fœto-rhésusales. C'est dans ce cadre que la règle de prévention a été établie au milieu du siècle dernier en fixant un seuil critique, 200 mg / l (ou 340 μ mol / l) pour ne pas se laisser aller. La mesure préventive a d'abord été la transfusion sanguine, puis la photothérapie qui l'a

aujourd'hui presque totalement supplantée en raison de son caractère non invasif et de sa relative simplicité de mise en œuvre.

Mais un autre progrès a contribué encore plus fortement à la réduction du risque, la prévention des immunisations rhésus par une immunoprophylaxie spécifique.

L'ajout de ces innovations a considérablement réduit la fréquence de la jaunisse sévère. Cet avantage avait pour contrepartie une tendance à relâcher la vigilance. Considérant qu'à terme les nouveau-nés, en dehors de toute pathologie évidente, le risque doit être moindre, la règle de 200 mg / l fait l'objet d'un interrogatoire, notamment aux Etats-Unis. Malheureusement, cette assurance ne devait pas être confirmée par les faits (**Brossard, 2003**).

I.3.5.1.2.2. L'ictère persistant :

Elle est définie comme une jaunisse qui persiste au-delà du 14^{ème} jour de vie. Elle est due à plusieurs causes, dont la plus courante est la jaunisse du lait maternel (**Oulmaati et al., 2012**).

I.3.5.1.2.3. L'ictère d'allaitement au sein :

Apparaît chez un nourrisson allaité au sein durant les premières semaines de vie. L'allaitement augmente la circulation entéro-hépatique de la bilirubine qui provoque la diminution de la concentration des bactéries intestinale qui convertissent la bilirubine en métabolite non résorbés.

I.3.5.1.2.4. L'ictère au lait maternel :

La jaunisse du lait maternel survient à la fin de la première semaine après la naissance et peut disparaître avant la fin de la deuxième semaine de vie ou persister pendant plusieurs mois. La jaunisse dans le lait maternel est causée par certaines substances présentes dans le lait maternel qui interfèrent avec la capacité du foie à excréter la bilirubine. (**Meloni et al., 1983**).

La bilirubine sanguine ne suffit jamais à élever pour nécessiter une transfusion d'exsanguinoïdes, bien qu'une luminothérapie puisse parfois être nécessaire.

Les nouveau-nés qui ont un taux de bilirubine > 100 mg / l doivent être étudiés pour écarter d'autres causes de jaunisse persistante, c'est-à-dire FNS, groupement mère-enfant, test de Coombs direct, radiographie des deux genoux, test des hormones thyroïdiennes T3, T4, TSH et ECBU dans les urines avant de poser un diagnostic de jaunisse dans le lait maternel, car le

diagnostic se fait par élimination. Les nourrissons qui allaitent peuvent conserver un teint légèrement jaunâtre pendant les premières semaines de vie.

Tant que l'examen clinique reste normal, la courbe de poids ascendante et en l'absence de tout signe de stase, il n'est pas nécessaire de rechercher systématiquement une jaunisse ou d'arrêter l'allaitement.

La jaunisse du lait maternel survient chez environ 2 à 3% des nouveau-nés allaités. Il apparaît vers le 5ème ou 6ème jour de vie lorsque la jaunisse simple persiste. C'est une jaunisse modérée et totalement isolée, à la fois cliniquement et biologiquement. **(Odièvre, 1998).**

En effet, le caractère totalement bénin de la jaunisse du lait maternel devrait conduire à la poursuite de l'allaitement une fois le diagnostic établi avec certitude, plutôt qu'à une mesure thérapeutique intéressante. Cette jaunisse survient d'autant plus facilement que la mère a eu une poussée de lait précoce et abondante. Il semblerait que cette montée précoce et abondante du lait pourrait favoriser la présence, dans le lait, de grandes quantités de lipoprotéines lipases, à l'origine d'une libération accrue d'acides gras : ces derniers seraient capables, in vivo, d'inhiber la glucuronidation de bilirubine. **(Odièvre et al., 1998).**

I.3.5.1.2.5. Ictères par déficit permanent de la glucuro conjugaison de la bilirubine :

I.3.5.1.2.5.1. La maladie de Crigler-Najjar :

La maladie de Crigler-Najjar est très rare et est liée à un déficit complet de l'activité hépatique de la bilirubine glucuronosyl-transférase. La maladie est révélée dès la période néonatale par une jaunisse précoce et intense avec bilirubine non conjuguée. Ils existent 2 types, causés par une ou plusieurs mutations. **(Labrune, P . 2004).**

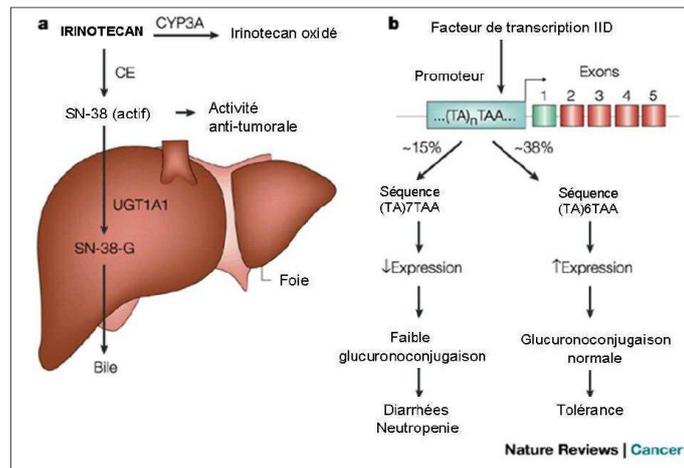
- ✓ **Type 1** : il y a presque une absence totale de l'enzyme.

Chez les nouveau-nés de type 1, une hyper bilirubinémie dans les 2 ou 3 premiers jours de vie nécessite une exsanguino-transfusion au cours de la 1ère semaine de vie.

Le diagnostic de Crigler-Najjar est basé sur l'analyse du sérum et de la bile prélevés dans le duodénum et analysés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et le dosage de l'enzyme dans les tissus hépatiques prélevés par biopsie, la non-réponse au traitement au phénobarbital et analyse moléculaire du gène UGT1A1. **(Bosama, 1995).**

✓ Type 2 :

Dans ce type, l'hyper bilirubinémie est moins sévère, bien que dans certains cas, elle puisse conduire à kernictère. Dans ce syndrome, les patients, enfants ou adultes, répondent bien au traitement par le phénobarbital avec une nette diminution de la bilirubine indirecte après 7 à 10 jours. C'est la réponse à cette thérapie qui permet de différencier le Type 1 et le Type 2. (Terence, R et al., 2011).



D'après Relling MV et Dervieux T. Nat Rev Cancer. 2001 Nov;1(2):99-108.

Figure 6: Métabolisme de la bilirubine (CriglerNajjar type 1 et 2).

I.3.5.1.2.5.2. Le syndrome de Gilbert :

Ce syndrome est une affection tout à fait bénigne et très fréquente (3 à 10% de la population). Elle s'accompagne d'une hyper bilirubinémie légère ou modérée ou chronique ou récurrente sans atteinte hépatique ni hémolyse.

Elle est causée par une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase. Cette mutation est nécessaire mais pas suffisante pour l'expression de ce syndrome. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyper hémolyse ou une Dy érythropoïèse mineure, soit un manque de captation de bilirubine par l'hépatocyte.

Il existe une hyper bilirubinémie qui apparaît avant l'âge de 96 heures. Ainsi le syndrome de Gilbert joue un rôle omniprésent dans la genèse de la jaunisse néonatale, la combinaison de ce syndrome avec d'autres facteurs de risque tels que, l'allaitement, le déficit en G-PD ; L'incompatibilité ABO et la sténose pylorique augmentent le risque d'hyper bilirubinémie, Il

est réduit par des inducteurs enzymatiques tels que le phénobarbital ou le méprobamate (Parisot *et al.*, 2014).

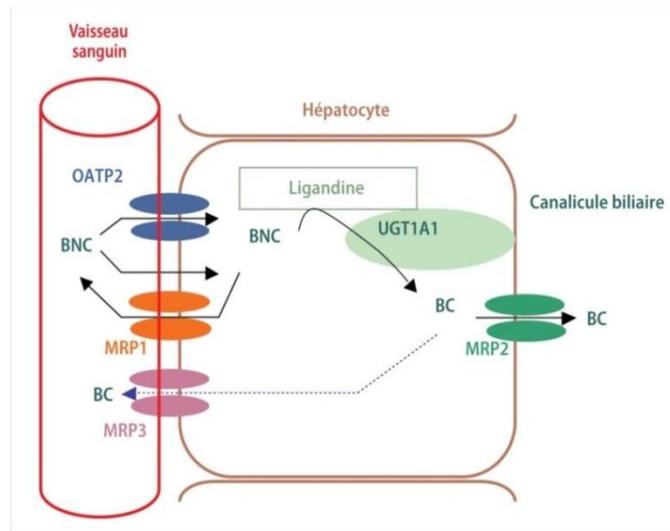


Figure 7: Métabolisme hépatique de la bilirubine.

BNC : bilirubine non conjuguée ; BC : bilirubine conjuguée ; MRP : Multi-Drug Resistance Protein ; OATP : Organic Anion Transporting Polypeptide.

I.3.5.1.2.6. Infection urinaire :

Lorsqu'un ictère réapparaît tardivement chez un nouveau-né avec des signes suspects d'infection néonatale, il faut rechercher une septicémie ou une infection des voies urinaires. En particulier à *E.Coli* justifiant la pratique assez systématique d'un examen cyto bactériologique de l'urine lorsque la jaunisse prend un rythme intense ou prolongé. (Hulzebos, 2007).

I.3.5.2. Ictère à bilirubine direct :

I.3.5.2.1. Cholestase néonatale :

La cholestase est définie par un défaut de sécrétion hépatique des acides biliaires. Chez les nouveau-nés et les nourrissons, elle s'accompagne généralement de jaunisse, mais les démangeaisons n'apparaissent pas avant l'âge de 4 à 6 mois. (Bernard, 1998).

La cholestase, qui interfère avec la synthèse ou l'excrétion biliaire, se manifeste par une jaunisse chez les nouveau-nés et les petits nourrissons. Parmi les cholestases néonatales, on distingue la cholestase extra-hépatique et la cholestase intra-hépatique. (Lacaille, 2016).

I.3.5.2.1.1. Cholestases extra- hépatiques :

- **Atrésie des voies biliaires extra hépatiques :**

C'est la principale cause de cholestase. Bien qu'il affecte également les voies biliaires intra-hépatiques, il est généralement classé comme une atteinte hépatique supplémentaire. Il s'agit d'un nouveau-né à terme surplus souvent de poids de naissance normal, qui se développe dans les jours suivant la naissance d'un ictère cholestatique avec foie volumineux et ferme, selles décolorées et urine foncée. Le pronostic de l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques est conditionné par le diagnostic précoce et traitement (**Bernard, 2016**).

- **Autres anomalies des voies biliaires :**

Elles peuvent apparaître en période néonatale et ont un meilleur pronostic : elles sont principalement kystes des voies biliaires, calculs biliaires, perforation des voies biliaires, sténose congénitale des convergences des canaux hépatiques. (**Bosma et al., 1995**)

I.3.5.2.1.2. Cholestases intra -hépatiques :

- Ils peuvent également apparaître pendant la période néonatale :

- **Syndrome d'Alagille :**

Parmi celles-ci, le syndrome d'Alagille ou déficit canal aire syndromique est une cholestase associée à un syndrome de poly malformation.

Chez ces enfants, nous décrivons l'existence d'une dysmorphie faciale (front large, petit menton fuyant, profondément dans les orbites), la persistance d'un embryotox on postérieur lors de l'examen lampe à fente ophtalmologique, l'existence de vertèbres dorsales en "ailes de papillon" sur les photos prises, l'existence d'une cardiopathie de type sténose plus ou moins sévère des branches de l'artère pulmonaire.

Ce syndrome se transmet sur un mode autosomique dominant et l'expression de la maladie est très variable, même au sein d'une même famille. Histologiquement, la cholestase est liée à la raréfaction voies biliaires intra-hépatiques qui sont également de petit calibre. (**Johnston et al., 2002**).

Le pronostic hépatique de la maladie est relativement bon puisque 10 à 15 % des enfants évoluent vers lésions ressemblant à une cirrhose.

-Des mutations du gène Jagged ont été identifiées chez des enfants atteints de ce syndrome. Ces études de la biologie moléculaire permettent de discuter l'indication, au cas par cas, du diagnostic prénatal. Dans cependant, il n'y a pas de corrélation entre le génotype et le phénotype. (**Johnston et al., 1967**).

I.3.5.2.2. Syndrome infectieux :

La cholestase intra-hépatique peut également survenir dans un contexte infectieux comme une infection des voies urinaires due à *Escherichia coli* d'urgence, fœtopathie à cytomégalovirus (CMV) ou infection virale postnatale au virus d'Epstein-Barr (EBV), virus de l'écho. (**Hulzebos et al., 2007**).

Certaines maladies métaboliques peuvent également être responsables de cholestase intra-hépatique en période néonatale : Syndrome de Zellweger, maladie de Niemann-Pick.

I.3.5.3. Autres causes :

Mucoviscidose et déficit en alpha-1-antitrypsine : peuvent également survenir aux cours néonatales comme cholestase néonatale.

Enfin, une cholestase néonatale prolongée peut compliquer : périnatale sévère, hypoxie hépatique, nutrition parentérale prolongée.

-D'autres maladies plus exceptionnelles peuvent également apparaître de cette manière chez les nouveau-nés : Cholestase cirrhogène familiale récurrente, cholangite sclérosante. (**Messner et al., 1978**).

I.3.6. La complication :

La complication la plus redouté de l'hyper bilirubinémie caractérisée par l'augmentation de la BNC non liée à l'albumine qui est neurotoxique et une atteinte spécifique des noyaux gris centraux et des noyaux de troc cérébral. (**Berkoud, 2016**) Lors des premiers jours apparaissent des signes d'encéphalopathie :

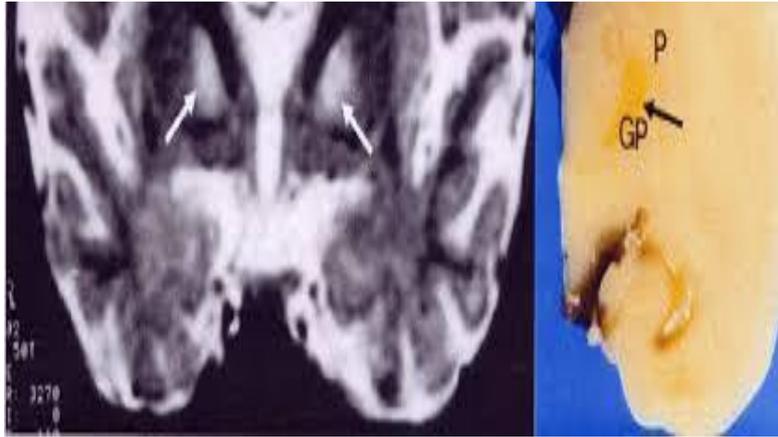


Figure 8:Anatomopathologique du cerveau d'un nouveau-né décède à la suite d'un ictère nucléaire. (Cortey, 2012)

On note une coloration ictérique des noyaux gris de la base.

I.3.6.1. Encéphalopathie bilirubinémie aiguë : en présence d'hyper bilirubinémie grave, Syndrome clinique de léthargie, d'hypotonie et de mauvaise succion, qui peut se détériorer en hypertonie (avec opisthotonos et rétro colis) accompagnée d'un pleur aigu et de fièvre, et finir par provoquer des convulsions et un coma. (Barow *et al.*,2016).

I.3.6.2. Encéphalopathie bilirubinémie chronique : séquelles cliniques de L'encéphalopathie aiguë accompagnée d'une infirmité motrice cérébrale athétosique avec ou sans convulsion, d'un retard de développement, d'une perte auditive d'atteinte oculomotrices, de dysplasie de l'émail dentaire et de retard intellectuel. (Barow *et al.*,2016).

I.3.7. La conséquence de COVID 19 chez les femmes enceintes :

Un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) détecté fin 2019 en Chine se propage sur tous les continents. Le plus souvent à l'origine d'un syndrome infectieux léger, associant à différents degrés des symptômes bénins (fièvre, toux, myalgies, maux de tête et troubles digestifs éventuels) le SRAS-Covid-2 peut être à l'origine de pathologies pulmonaires graves et parfois mortelles. Les données sur les conséquences pendant la grossesse sont limitées. Les premières données chinoises publiées semblent montrer que les symptômes chez les femmes enceintes sont les mêmes que ceux de la population générale. Mais il existe un risque qu'il existe des formes plus sévères. Il n'y a pas de cas de transmission materno-fœtale intra-utérine, mais les cas de nourrissons infectés précocement suggèrent qu'il peut y avoir une transmission verticale perpartum ou néonatale. Des prématurités induites et des cas de détresse respiratoire chez les nouveau-nés de mères infectées ont été décrits. La grossesse est connue pour être une période plus à risque pour les conséquences des infections respiratoires, comme la grippe, il semble donc important de dépister le Covid-19 en présence de symptômes et de surveiller de près les femmes enceintes infectées. Dans ce contexte d'épidémie de SRAS-Covid-2, les

sociétés savantes de gynécologie-obstétrique, d'infectiologie et de néonatalogie ont proposé un protocole français de prise en charge des cas possibles et avérés de SRAS-Covid-2 chez les femmes enceintes. Ces propositions peuvent évoluer au quotidien avec l'avancée de l'épidémie et des connaissances chez les femmes enceintes. (**Peyronnet et al., 2020**).

I.3.8. Traitement :

I.3.8.1. Perfusion d'albumine :

Des travaux expérimentaux et des études ont montré que l'albumine associée à la photothérapie permet une diminution plus précoce et plus rapide de la bilirubine plasmatique non liée que la photothérapie seule. (**Ben Houmich, 2017**).

I.3.8.2. Phénobarbital :

C'est un inducteur enzymatique qui permet l'augmentation et l'excrétion de la bilirubine, il est rarement utilisé en pratique courante en raison de ses effets secondaires. (**Ben Houmich, 2017**).

I.3.8.3. Métalloporphyrine :

Inhibiteur de l'hème oxygénase, ils ont été étudiés sur de petits effectifs dans la prévention des hyperbilirubinémies sévères des nouveau-nés porteurs d'un déficit en G6PD. Ils ne sont utilisables que par voie parentérale et en une seule administration (non renouvelable). Des études sont en cours sur l'utilisation de formes orales de métalloporphyrine dans les hémolyses sévères. (**Cortey et al., 2016**).

I.3.8.4. Les immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines polyvalentes (IgIV) ont été utilisées dans le traitement des déficits immunitaires humoraux. Ils sont utilisés par certaines équipes dans les ictères hémolytiques par incompatibilité fœto-maternelle à des doses variables. Leur tolérance est excellente, lorsqu'il associées avec la Photothérapie, ils permettent une réduction du recours à l'EST et de la durée de Photothérapie. (**Ben Houmich, 2017**).

I.3.8.5. Exsanguino-transfusion :

L'exsanguino-transfusion est la technique de référence du traitement des hyperbilirubinémies les plus sévères (longtemps liées aux incompatibilités rhésus). Elle consiste en un changement de la plus grande partie du sang d'un malade par du sang de donneur par des échanges fractionnés et successifs de volumes sanguins (volume à volume) permettant une stabilité du volume circulant. Elle est réservée principalement : aux maladies hémolytiques néonatales en

cas d'échec de la PTI (elle soustrait du sang circulant une partie des anticorps et de globules rouges atteints et corrige une anémie sans modifications de la volémie). (Cortey *et al.*,2016).

I.3.8.6. Photothérapie :

Aujourd'hui, la technique la plus largement utilisée pour s'opposer à l'aggravation d'un ictère néonatal est évitée ainsi de devoir recourir à une Exsanguino-transfusion. Elle consiste à exposer des nouveaux nés complètement dévêtus en dehors d'une couche et d'une disposition de protection oculaire, à une source de lumière visible sous l'action des photons. (Sender *et al.*,1992),(Maisels, 2008).

La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. Une exposition à des rayons lumineux, si possible dans la lumière bleue (430 – 490 nm), permet de convertir la bilirubine située dans la peau par oxydation, isomérisation configurationnelle, isomérisation structurelle en produits de dégradation hydrosolubles. Ces différents photo-dérivés ont la propriété d'être ainsi directement excrétés dans la bile ou les urines, sans nécessaire de glycuco-conjugaison préalable.

La durée de la photothérapie est discutée. L'utilisation peut être continue sur 24 heures ou discontinuée par séances plus ou moins longues (la plus souvent 4 à 8 heures)

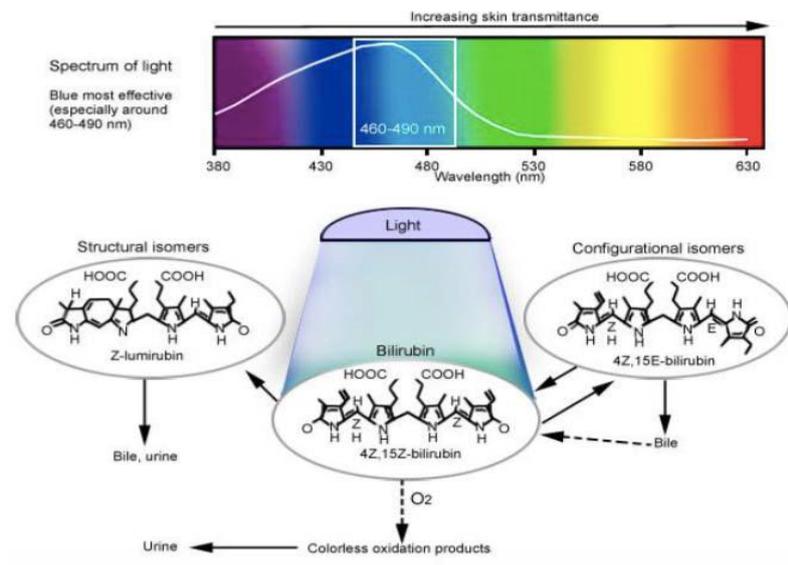


Figure 9:Mécanisme d'action de la photothérapie. (Sawyer, 2015).

Le choix du type de photothérapie se fera selon le taux de bilirubinémie interprété en fonction de l'âge du nouveau-né et de l'étiologie suspectée.

I.3.9. Evaluation de l'évolution :

I.3.9.1. Surveillance :

La surveillance systématique du nouveau-né, que ce soit à l'hôpital ou après son congé, doit inclure une évaluation de l'allaitement et de la jaunisse toutes les 24 heures à 48 heures, jusqu'à ce que l'allaitement se déroule correctement. Tous les nourrissons atteints de jaunisse, en particulier les nourrissons très vulnérables et ceux qui sont nourris exclusivement au sein, doivent continuer à être étroitement surveillés jusqu'à ce que l'alimentation et la prise de poids soient établies et que les taux de BST commencent à diminuer. Les services communautaires devraient inclure un soutien à l'allaitement et l'accès aux tests de dépistage de la BST ou de la BTc. Les nourrissons iso-immunisés courent un risque d'anémie sévère après quelques semaines. Il est recommandé de répéter la mesure de l'hémoglobine à deux semaines de vie si elle était faible à la sortie, et à quatre semaines de vie si elle était normale. Les nourrissons qui nécessitent une transfusion d'exsanguino ou qui présentent des anomalies neurologiques doivent être orientés vers des programmes régionaux de suivi multidisciplinaire. La surdité neurosensorielle est particulièrement importante chez les nourrissons atteints d'hyperbilirubinémie sévère, et leur dépistage auditif doit inclure les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral. (Oreste et al.,2014).

I.3.9.2. Dépistage et prévention :

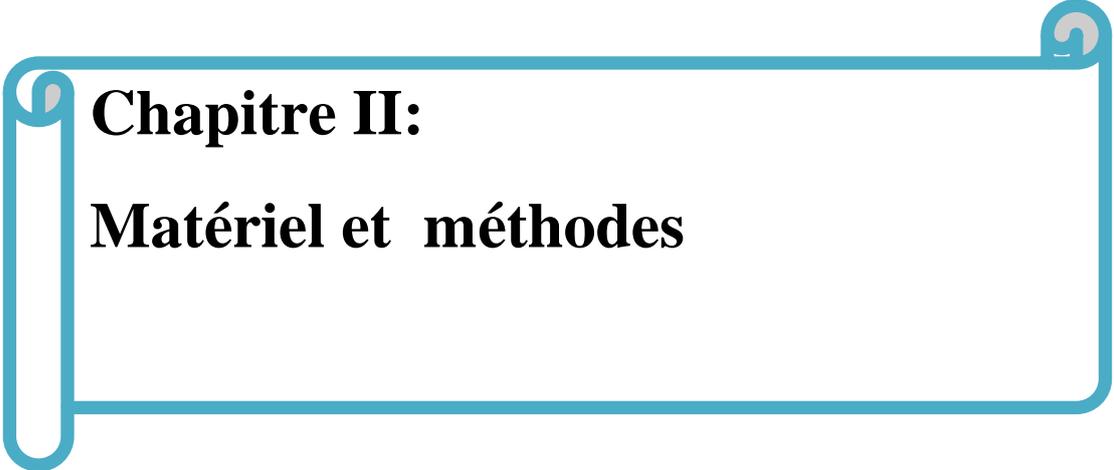
La prévention et la détection de la jaunisse chez les nourrissons à terme et presque prématurés par ailleurs en bonne santé restent problématiques, en partie parce que la jaunisse est très courante et que l'ictère nucléaire est comparativement très rare. Le dépistage de l'ictère néonatal s'adresse à tous les nouveau-nés durant leur séjour à la maternité. Puisque la grande urgence est le risque d'ictère nucléaire, et malgré les efforts pour réduire ce risque, il y a eu une certaine recrudescence. (Health, 2007).

Toute grossesse doit être surveillée, et la recherche de facteurs de risque d'hyperbilirubinémie doit être systématique afin de réaliser des tests sanguins. Les nouveau-nés sans facteurs de risque identifiés ont rarement un taux de bilirubine totale sérique supérieur à 120 mg/l (205 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Et à mesure que le nombre de facteurs de risque augmente, le potentiel de taux de bilirubine significativement élevés augmente également. (Virginia et al.,2000).

Le carnet de santé doit également inclure une case pour la survenue de tout ictère et des informations sur le développement de la bilirubine. Néanmoins, toute valeur à la limite du pathologique doit faire un dosage de la bilirubinémie.

Cependant, il renseigne sur la fraction neurotoxique de la bilirubine. Le rapport de la bilirubine totale (mg/dl) à l'albumine (g/l) reflète le seuil critique de la bilirubine libre qui est compris entre 0,8 et 1,2 mg/l. (Hulzebos et al., 2007).

Enfin Malgré la fréquence des ictères physiologiques, rien n'empêche la présence d'une cause pathologique associé, et donc le test de Coombs direct est toujours nécessaire devant tout ictère de bilirubine libre.



Chapitre II:

Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes :

II.1 Lieu et durée du stage

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'analyse biochimique (**Etablissement Hospitalier spécialisée Mère et Enfant Tijani Heddam Tipaza**), durant une période de trois mois, (mars jusqu'à juin) dont le but est d'apprécier l'importance du dosage de la **bilirubine**, de **CRP**, **Test de Coombs** et **le groupage sanguin** dans la surveillance de l'ictère néonatal. Nous avons travaillé sur un échantillon de 80 nouveau-nés, tous ont été adressés au laboratoire d'analyse biochimique de HPS Mère –Enfant.

Les informations et renseignements cliniques ou biologiques ont été obtenus par

la recherche dans les dossiers médicaux des patients au niveau de service concernés

Des analyses biochimiques complémentaires ont été principalement effectuées au niveau du laboratoire.

II.2 Matériel :

II.2.1. Le matériel non biologique :

Durant notre étude, nous avons utilisé le matériel existant au niveau du laboratoire central de l'EPH. Le matériel consiste en : (**Annexe A**)

- ✓ Centrifugeuse de type Heraeuselabofuge 200.
- ✓ L'automate Mindray BS-330^E

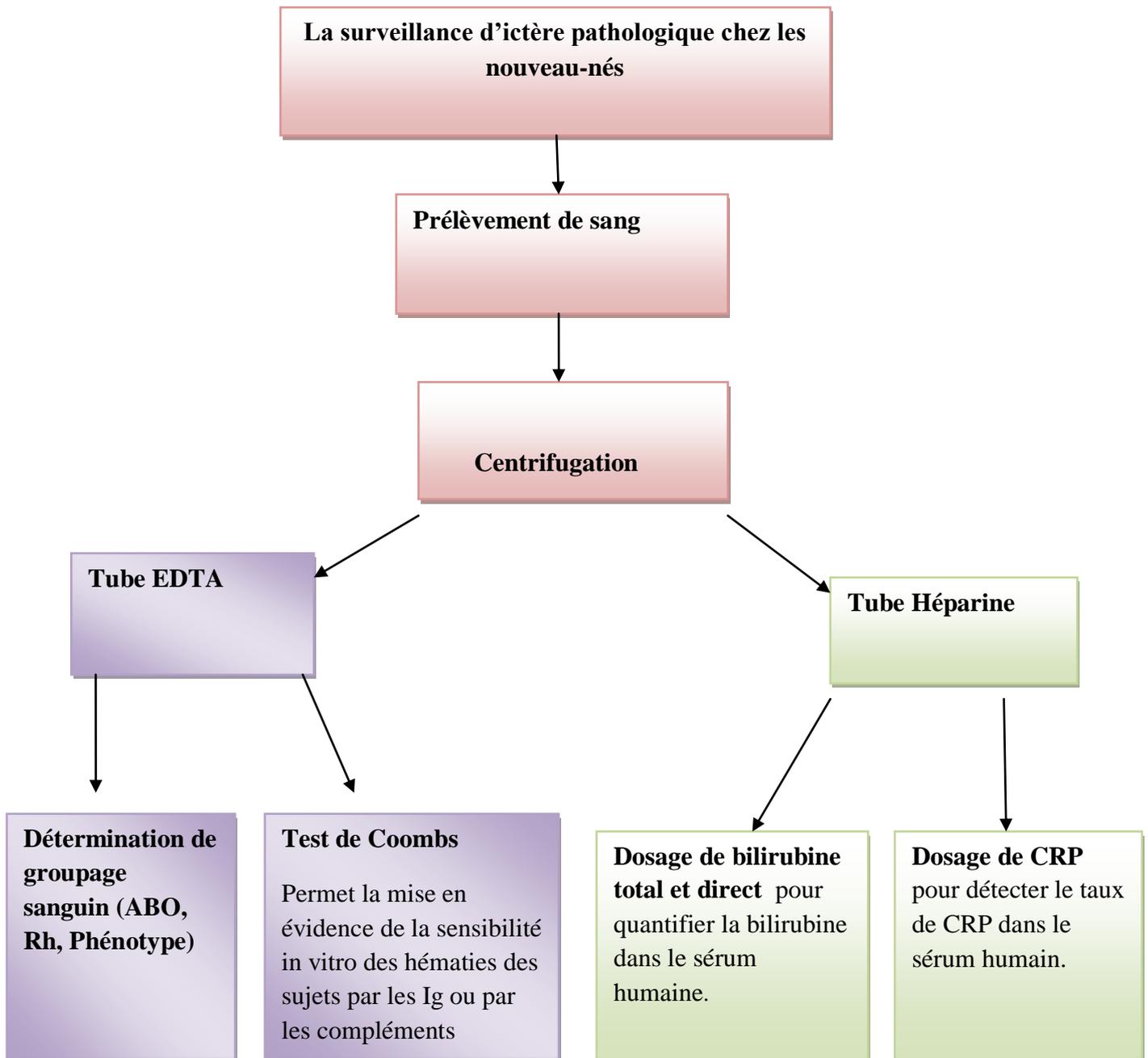
II.2.2. Matériel biologique :

- **Prélèvement**

Le prélèvement du sang est effectuée dans des tube secs ou héparines et tube EDTA après centrifugation, le prélèvement doit être protégé de la lumière car tout les formes de la bilirubine sont sensible a la photo-oxydation (photosensible).le sang doit être agités immédiatement et centrifugé dans les plus brefs délais car ne peut être conservé plus de 8 heures a l'obscurité et la température ambiante plus de 16 heures a + 4°C. Le centrifuge 3000 tour/ min pendant 3 min et le surnageant obtenu est utilisé pour le dosage de bilirubine et

CRP. Le tube EDTA est utilisé pour la détermination de groupage sanguin et Test de Coombs.

❖ **Schéma récapitulatif sur les différentes analyses utilisées pour la surveillance d'ictère pathologique chez les nouveau-nés**



II.3 - Méthode de dosage

- Paramètres biochimiques

Quelles que soient les paramètres qui sont fréquemment évalués dans le service hospitalier, ont été étudiés afin de rassembler des résultats pouvant donner une interprétation réelle sur le développement des complications liées à l'ictère pathologique, tel que **la bilirubine totale, direct et indirect, Groupage sanguin, CRP, test de COOMBS**, ainsi en respectant la réglementation interne, les analyses biochimiques s'effectuent avec l'automate, au niveau du laboratoire de biochimie (HPS de Tipaza).

II.3.1. Dosage de bilirubine :

- Principe

Le dosage s'effectue pour quantifier la bilirubine dans le sérum humain pour la réalisation du dosage. Le sang est prélevé sur l'anticoagulant (fluorure-héparine ou l'héparine – iodacétate). Il est conseillé d'éviter de traiter les échantillons hémolysés ou contaminés.

La bilirubine plasmatique est déterminée par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'acide **sulfanilique diazoté** qui conduit à un composé, **l'azobilirubine**, coloré en milieu très acide ou basique.

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

L'absorbance de **l'azobilirubine** ainsi produite est proportionnelle à la concentration en bilirubine et est mesurée à 550 nm (530-580). (**Walter et al.,1970**)

$$\text{Bilirubine} = \text{Bilirubine totale} - \text{Bilirubine direct}$$

II.3.2. Dosage de la protéine C- réactive :

- **Principe**

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.

La réaction CRP-Latex est standardisée pour détecter des taux de CRP sérum aux environs de 6mg/l, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange de la réaction latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2min.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen. (**Dowson et al., 1957**).

- **Mode opératoire :**

- **Méthode qualitative :**

- 1) Ramener chacun des composants à température ambiante.
- 2) Déposer une goutte de contrôle négatif sur un cercle de la lame.
- 3) Déposer une goutte de contrôle positif sur un cercle de la lame.
- 4) À l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de spécimen (s) sur un autre cercle de la lame de test.
- 5) Remettre en suspension par retournement le réactif latex.
- 6) Ajouter une goutte de Réactif Latex à côté de chacune des gouttes de contrôle et spécimen.
- 7) Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test.
- 8) Balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test. Ne pas prolonger l'incubation au-delà de 2 minutes pour éviter les phénomènes d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation (faux positif).
- 9) À la fin du test rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air. (**Tietz N.W, 1999**).

- **Méthode semi-quantitative :**

Le test semi quantitative peut être effectué selon le même mode opératoire que test qualitatif en réalisant des dilutions du spécimen dans NaCl 9g/L comme suit :

Préparer des dilutions dans des tubes a essais. (**Voir annexe B**)

II.3.3. Détermination du groupage sanguin

- **L'examen pratique chez la mère et le nouveau- né :**

- ❖ **Définition de groupage sanguin ABO :**

Le système ABO est défini par l'existence de deux antigènes A et B , qui peuvent être ou présents l'un ou l'autre , ou présents simultanément , ou absents simultanément . Ces antigènes se retrouvent non seulement sur les érythrocytes mais également sur la plus part des tissus humains. Quatre groupes sanguins ABO sont ainsi définis : A, B, AB, O

(**Marceilli et al., 1981**). (**Voir annexe B**)

Les résultats de l'épreuve globulaire (**Beth – Vincent**), doivent être confirmés par l'épreuve sérique (**Test de Simonin**) réalisée en testant le sérum avec des hématies de groupages connus A, B, O

- ✓ **Les techniques de groupage :**

- **Epreuve globulaire ou épreuve de Beth-Vincent :** Correspond à la mise en évidence des antigènes globulaires, par agglutination des hématies porteuses d'un antigène, provoquée par l'anticorps (sérum test) correspondant.

- **Epreuve sérique ou épreuve de Simonin :** confirme la technique précédente en révélant la présence d'anticorps dans le sérum, correspondant à l'antigène absent des globules rouges du sujet.

- ❖ **Mode opératoire (Marceilli et al., 1981).**

1 – Centrifuger l'échantillon à 3000 tour /min pendant 3 à 5 min.

2- Placer les tubes dans un portoir selon l'ordre croissant des numéros.

3 – Vérifier la date de péremption des réactifs et l'intégrité (absence d'hémolyse des hématies teste).

4- Sur une plaque d'opaline (propre et dégraissée à l'alcool) on dépose à partir de l'échantillon de sang.

- **Epreuve de Beth – Vincent (Marceilli et al., 1981) :**

Déposé sur la plaque d'opaline, de haut en bas ou coté à coté :

- 1 goutte de sérum-test Anti-A.
- 2 goutte de sérum –test Anti-B.
- 3 goutte de sérum-test Anti- A+B.

Déposer, à coté de chacun de ces gouttes, 1 goutte de globule échantillons à tester en suspension à 10 % en soluté isotonique.

- **Epreuve de Simonin (Marcelli et al ., 1981).**

Déposer sur la plaque d'opaline, de haut en bas ou coté à coté, trois gouttes de sérum ou plasma échantillon

A coté de chacune de ces gouttes, déposées respectivement :

- 1 goutte de globules –tests A, en suspension de 5 à 10 %.
- 1 goutte de globules – tests A, en suspension de 5 à 10 %.
- 1 goutte de globules – tests B, en suspension de 5 à 10%.

Chaque dépôt est mélangé au fur et à mesure, avec des tiges agitatrices, ou bien utilisant un tube que l'on essuiera à l'aide d'une compresse ou de coton. Après on réalise des mouvements de rotation de la plaque, le lecteur repose sur la recherche d'agglutination, dans un délai de 2 à 3 min ou plus. **(Voir annexe B)**

II.3.4. Détermination du groupage Rhésus :

C'est un système complexe, indépendant du système ABO .il comporte 42 antigènes connus, de fréquence et d'importance variable. L'antigène Rhésus standard ou classique est l'antigène D, présent chez 85% des individus et responsable de la majorité des accidents.

Cinq antigènes principaux D, C, c, E, e sont couramment déterminés dans le système Rhésus grâce à des allo-anticorps spécifiques **(Zitton et al., 1988).**

- **Principe**

Le principe est basé sur la mise évidence de l'antigène D sur les hématies à examiner la présence d'un sérum test anti D spécifique.

- **Méthode**

-Sur une plaque d'opaline propre, mettre une goutte de sang à tester a l'aide d'une micropipette.

-Ajoute une goutte de sérum test anti D.

-Mélanger les deux gouttes a l'aide d'un agitateur en verre de façon a faire une tache de 2cm de diamètre.

-Faire un mouvement de rotation de plaque.

-Noter l'apparition d'agglutination en 2min.

II.3.5. Détermination de phénotype :

-Le phénotype dans le système Rhésus (C c E e)

-Le phénotype Rh/ kell peut se faire su tout prélèvement ou sang anticoagulant

- **Principe**

Les antigènes globulaire C c E e et Kell peuvent être identifiés en présence des sérums test appropriés.

- **Méthode :**

Sur une plaque d'opaline propre, déposer successivement :

-Une goutte de sérum test anti C

-Une goutte de sérum test anti c

-Une goutte de sérum test anti E

-Une goutte de sérum test anti e

- A coté de chaque goutte, ajoute une goutte de sang à tester

- Bien homogénéiser par un agitateur en verre en essuyant bien avant chaque passage d'une goutte à l'autre.
- Faire un mouvement de rotation de plaque
- Noter l'apparition d'une agglutination en 2 minutes.

II.3.6. Test de coombs :

Le test de coombs est basé sur la mise évidence de la sensibilisation in vitro des hématies des sujets par les Ig ou par les compléments. Elle se fait par l'intermédiaire d'un sérum anti globine humain.

La réaction anti-globuline-globuline traduira par une agglutination des érythrocytes.

- **Principe**

Les anticorps incomplets sont capable de se fixer sur les hématies porteuses de l'antigène homologue sans provoquer une agglutination en milieu salin. Quand un anticorps non agglutinant en milieu salin se fixe sur son antigène à la surface de l'hématie, la liaison antigène-anticorps est suffisamment solide pour que la globuline anticorps ne se détache pas de la surface de l'hématie, même après plusieurs lavages. Au contraire, les globulines ou autre protéine qui peuvent s'absorber de manière non spécifique à la surface de l'érythrocyte seront pour une grande part éluées par ces lavages et se retrouvent dans le surnageant.

Il existe deux variantes de la réaction de coombs, le test de coombs direct et le test de coombs indirect. (Elleuch et al., 2005).

II.3.6.1. Test de coombs direct :

Le test de Coombs direct (TCD) ou test direct à l'anti-globuline est une épreuve globale qui met en évidence une sensibilisation des hématies in vivo par des anticorps maternels ayant traversé la barrière placentaire durant la grossesse. C'est un test important en pathologie médicale (anémie hémolytique auto-immune ou allo-immune par incompatibilité fœto-maternelle ou transfusionnelle). La mise en contact des hématies lavées avec l'anti-globuline entraîne l'agglutination en une seule réaction. (Elleuch et al., 2005).

Dans un premier temps, le test est réalisé avec un mélange de plusieurs catégories d'anticorps (immunoglobulines G, A et M, fractions du complément). Si le test est positif, le test de

Coombs est renouvelé pour chaque catégorie d'anticorps pour déterminer la nature exacte des auto-anticorps qui sont ensuite dosés.

II.3.6.2.Méthode de test de coombs direct :

- Nous avons prélevé 5ml de sang de nouveau né dans un tube EDTA.
- On réalise un lavage des hématies a testées déjà sensibilisées en eau physiologique (3 fois).
- Les globules rouges du patient sont mis en suspension saline à 0,5% (950 ml de l'eau physiologique avec 50 microlitre de culot lavé dans le tube).
- Adjonction d'anti-globuline humaine polyvalente (100microlitre de suspension hématies 05% + 02 gouttes AGH).
- Réaliser une centrifugation a faible vitesse (1000 tr/min) pendant une minute.
- La réalisation des témoins négatifs et positifs est nécessaire pour la validation du test.

II.4. Analyse statique :

Les valeurs sont exprimées pour tous les paramètres mesurés par la moyenne arithmétique \bar{X} effectuée de l'erreur standard (E.S.M)

La validité statistique des différents est calculée par **test Khi-Deux** le **test t de Student** en utilisation le logiciel Excel

- La différence entre deux moyennes comparés est statistiquement par **Test Student** n'est pas significative

H_0 : les moyennes des deux groupes sont identiques

H_1 : les moyennes des deux groupes sont différentes

Si $p > 0,05$: la différence n'est pas significative (on accepte H_0 et on rejette H_1)

- L'étude l'existence d'un lien entre le sexe et hyperbilirubinémie néonatal est vérifiée statistiquement par le **Test khi-Deux**

Si $\chi^2 > \chi^2_{\text{critique}}$ on accepte H_1 qui montre que il y'a un lien entre le sexe et l'hyperbilirubinémie néonatal

Si $\chi^2 < \chi^2_{\text{critique}}$ on accepte H_0 le sexe et l'hyperbilirubinémie néonatal sont indépendants



Chapitre III :

Résultats et discussion

Dans ce chapitre nous allons présenter les principaux résultats obtenus dans notre travail relatif aux paramètres épidémiologiques et biologiques.

III.1.La répartition des nouveaux nés selon le sexe

On observe dans la figure 10 que le pourcentage du nouveau né de sexe masculin est de 62,5 % et qui est plus important que le pourcentage du sexe féminin qui est de 37,5% avec une sex-ratio H/F égale 1,66.

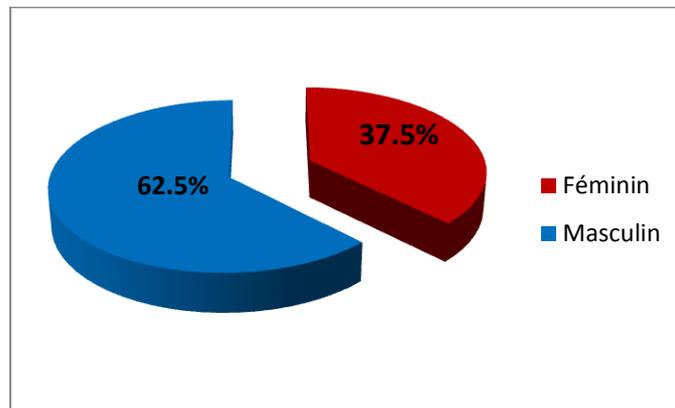


Figure 10:La répartition des nouveau-nés selon le sexe.

III.2.La répartition des nouveaux nés selon la présence d'ictère

La figure 11 ci-dessous représente la répartition de la population étudiée selon la présence d'ictère pathologique dans les premiers 48h, on observe une prédominance des nouveau-nés qui ont un ictère avec un pourcentage de 75% par rapport au nouveau-né non ictérique avec un pourcentage de 25%.

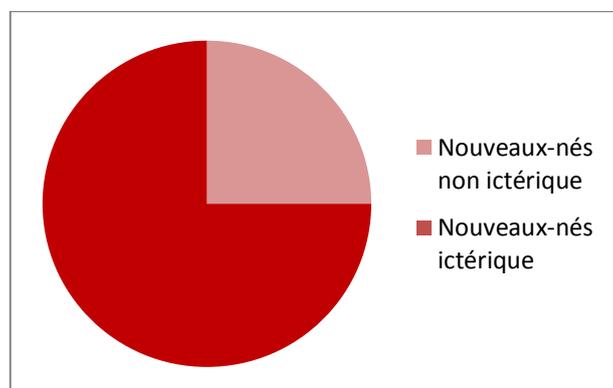


Figure 11:Répartition de la population étudiée selon la présence d'ictère pathologique.

III.3.Répartition des nouveaux nés selon les types d'ictère

On observe dans la figure 12 qui représente la répartition des nouveau-nés selon les types d'ictère, que l'ictère à bilirubine libre est le type le plus fréquent avec un pourcentage de 96,25% plus que l'ictère à bilirubine conjuguée avec un pourcentage 3,75%.

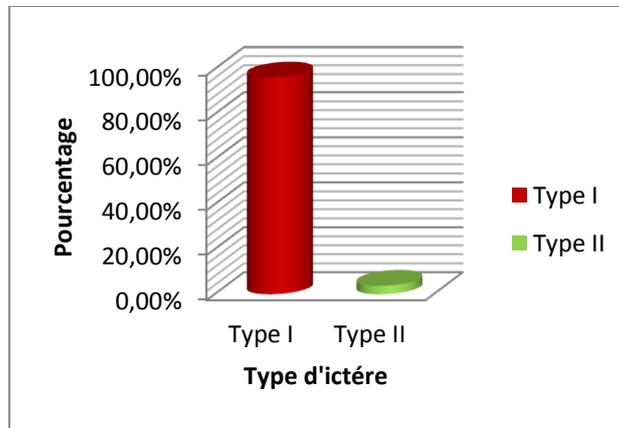


Figure 12: Répartition des nouveau-nés selon les types d'ictères.

Type I : L'ictère a bilirubine libre (non conjuguée), Type II : L'ictère a bilirubine conjuguée

III.4.Répartition des nouveaux nés selon les classes d'ictère

On observe dans la figure 13 qui représente la répartition des nouveau-nés selon les classes de chaque type d'ictère que le type I : IFM ABO qu'est de 37.5% est le plus fréquent par rapport L'IFM Rhésus avec un pourcentage de 13.75% et avec un ictère simple de 25% et Ictère non étiqueté avec un pourcentage de 20%. Pour le type II l'infection néonatal est de 3,75%.

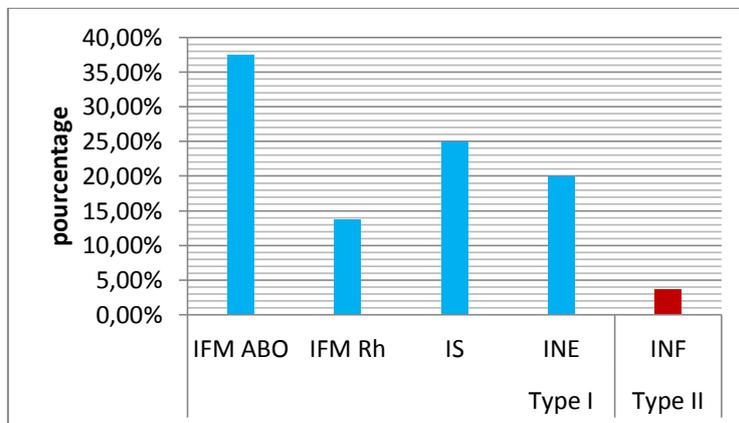


Figure 13: Répartition des nouveau-nés selon les classes de chaque type d'ictère.

IFM ABO : l'incompatibilité foëto-maternelle dans le système ABO. **IFM Rh** : l'incompatibilité foëto-maternelle Rhésus. **IS** : l'ictère simple (physiologique, immaturité hépatique). **INE** : l'ictère non étiqueté. **INF** : l'ictère a l'infection néonatale.

III.5.Répartition des groupages sanguins entre les nouveau-nés et la mère

On observe dans la figure ci-dessous qui représente la répartition selon le groupage sanguin de nouveau-nés et de la mère , que la répartition du groupage O de la mère est le plus fréquemment avec un pourcentage de 53,75% , suivi du groupage A (26,25%), groupage B (17,5%), le groupage AB le moins fréquent avec un pourcentage de 7,8%.

Selon répartition graphique des groupes sanguin des nouveau-nés, le groupe A était le plus fréquent (43,75%), suivi du groupe B (37,5%), puis le groupe O (13,75%). Le groupe AB était le moins représenté (5%).

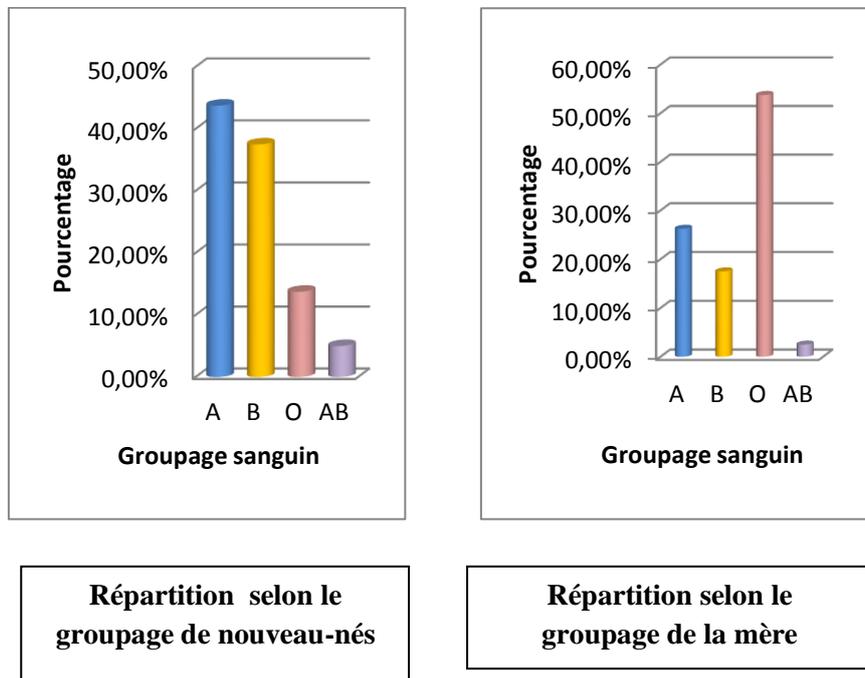


Figure 14: Répartition selon le groupage sanguin du nouveau-né et la mère.

III.6.Répartition des nouveau-nés selon le résultat du test de Coombs

On observe dans la figure 15 ci-dessous que sauf 73.3% des nouveau-nés ont des résultats négatifs concernant le test de coombs, et 26% sont positifs.

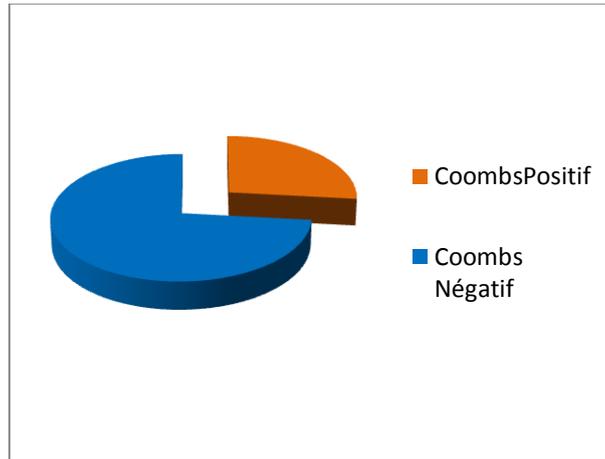


Figure 15: Répartition de la population étudiée selon les résultats de test de Coombs.

III.7. Répartition des nouveau-nés selon l'apparition de l'ictère

On observe dans la figure 16 qui représente la répartition des nouveau-nés selon l'apparition d'ictère que : 76,25% des nouveau-nés ont un ictère précoce, 22,5% ont un ictère tardive et 1,25% des nouveau-nés ont un ictère prolongé.

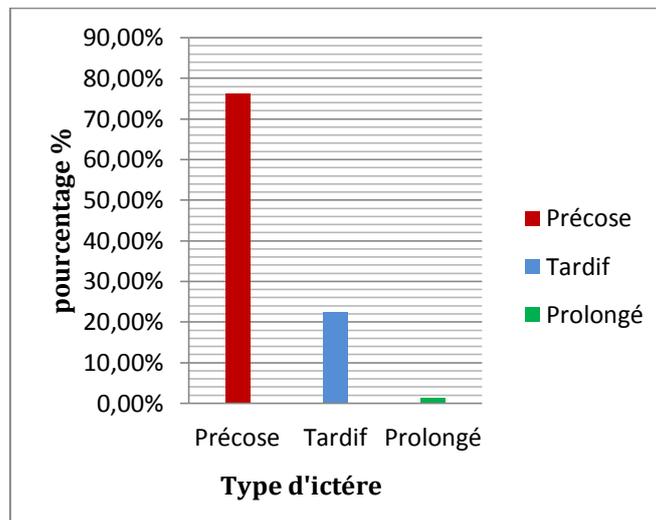


Figure 16: La répartition des nouveau-nés selon l'apparition d'ictère.

III.8. Répartition des nouveau-nés selon le taux de la bilirubine plasmatique

On observe dans la figure 17 que le taux de la bilirubine qui est supérieur à 150 est le plus élevé avec un pourcentage de 52,5% en comparaison avec les autres taux qui sont inférieurs à 100 avec un pourcentage qui est compris entre [28 et 18.75] %.

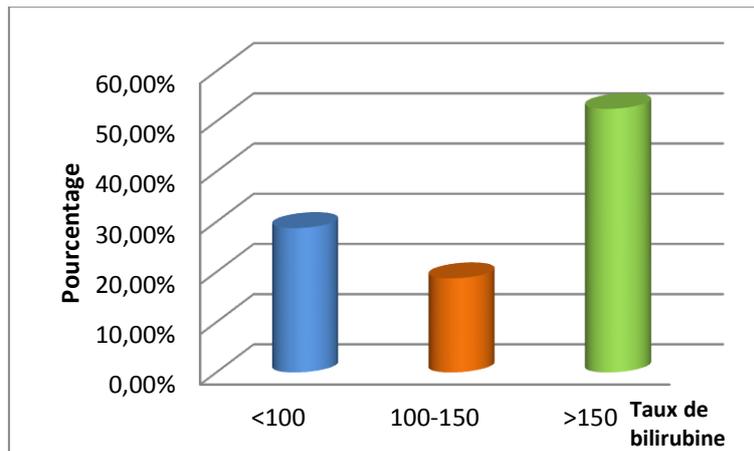


Figure 17: Répartition des nouveau-nés selon le taux de la bilirubine plasmatique.

III.9.Effet de la photothérapie sur le taux de la bilirubinémie (totale et indirecte)

III.9.1.Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée deux fois

On observe dans la figure 18 que le taux de bilirubine total au début de l'apparition de l'ictère est de 164.6mg /L, ce taux diminue progressivement après la photothérapie qui devient 146.6mg/L, les mêmes résultats ont été observées pour la bilirubine libre qui est dans le premier dosage 146.6 mg/L et on a observé une diminution jusqu'à 127.2 mg/L dans le deuxième dosage.

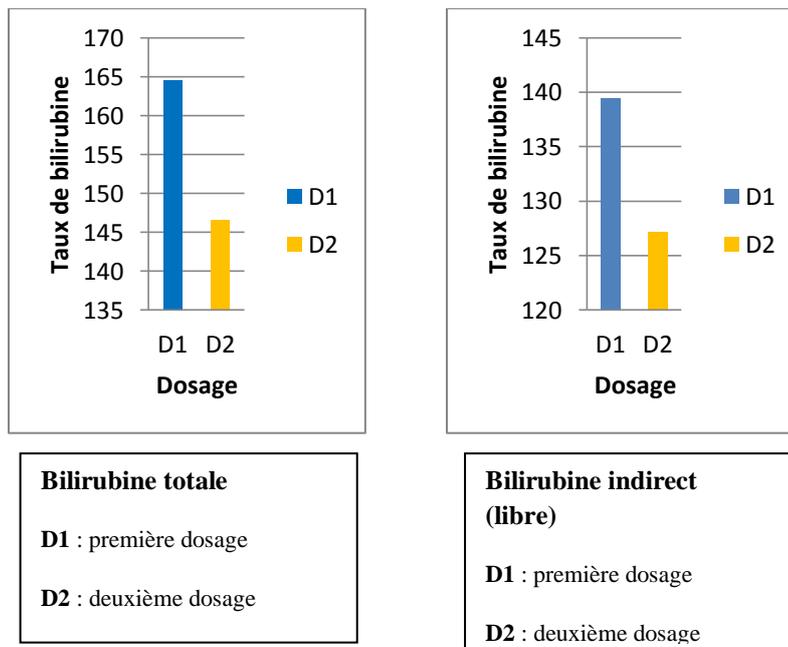


Figure 18: Répartition et suivie des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée deux fois.

III.9.2. Les nouveaux nés pour lesquels la bilirubine est dosée trois fois

On observe dans la figure 19 que le taux de bilirubine totale dans le premier dosage est 174,26 mg/L, ce taux à diminuer progressivement après la photothérapie, et au deuxième dosage il devient 154.54mg/l et au troisième dosage il devient 128,74mg/l. Les mêmes observations ont été observées pour la bilirubine libre.

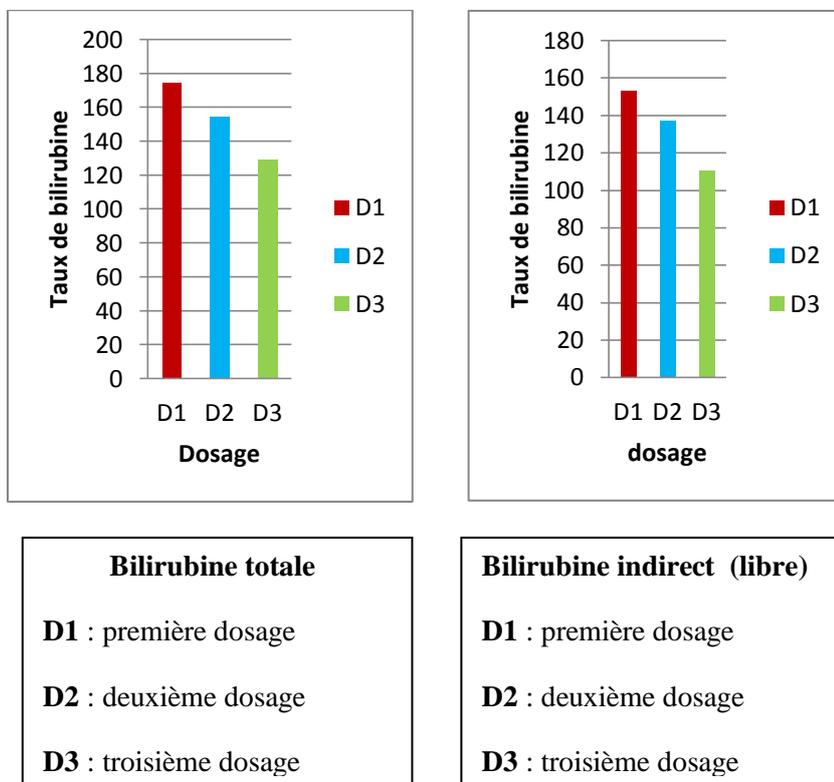


Figure 19: Répartition et suivi des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée Trois fois.

III.9.3. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée quatre fois

On observe dans la figure 20 qu'au premier dosage le taux de la bilirubine totale est de 157.28mg/l et que le taux de la bilirubine indirect est de 138.94 mg/l. Au deuxième dosage on observe une augmentation que ça soit pour la bilirubine totale avec une valeur de 169.94mg/l et la bilirubine indirecte est de 152.66mg/L. Une diminution progressive observer dans le troisième dosage que ça soit la bilirubine total avec une valeur de 147.22mg/L et bilirubine indirect avec une valeur de 128.22mg/L, concernant le quatrième dosage on note que la bilirubine total 118.22mg/L et que la bilirubine indirect est de 101,22mg/L.

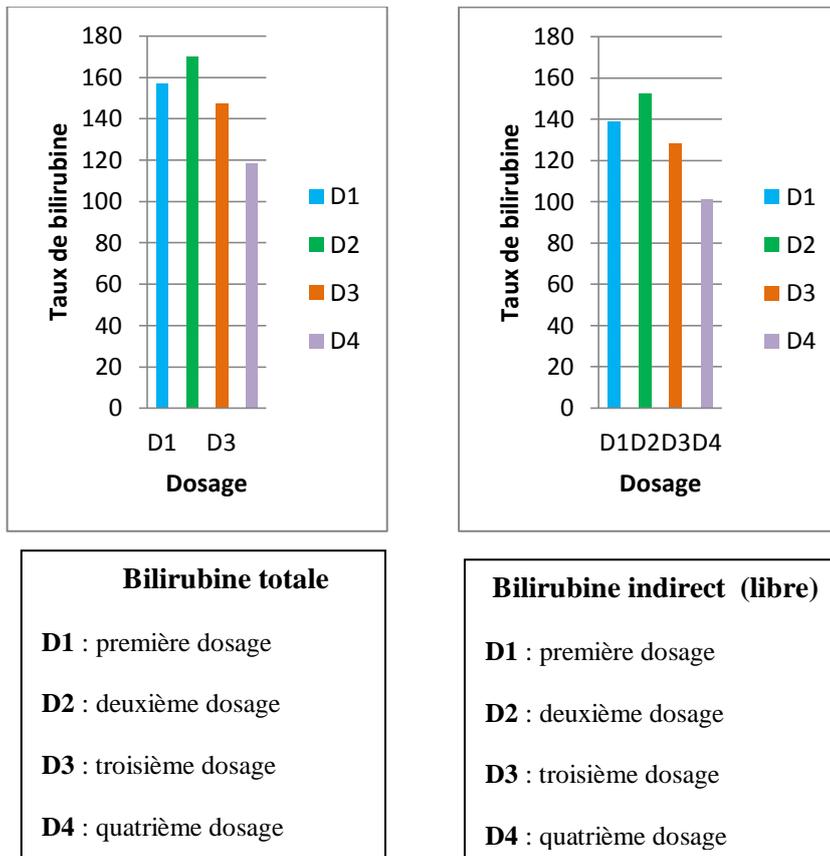


Figure 20: Répartition et suivi des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique dosée quatre fois.

III.10. Les résultats du test statistiques

III.10.1. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée deux fois

A la suite du calcul statistique on peut déduire qu'il n'y'a pas une différence n'est pas significative entre les moyenne des deux dosages de bilirubine totale et bilirubine indirect ($p > 0.05$). Ainsi en peut déduire que les moyennes des deux dosages sont identiques, on peut déduire qu'une seule séance de photothérapie n'est pas suffisante pour le traitement d'hyperbilirubinémie.

Tableau 2:La répartition de taux de bilirubine chez les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée deux fois.

| Variable | Moyenne | Ecartype | Différence | T(Valeur Observé) | T (Valeur Critique) | Degré De Liberté | P-Value |
|----------|---------|----------|------------|-------------------|---------------------|------------------|---------|
| TD1/TD2 | 164.60 | 66.99 | 18.00 | 0.877 | 2.048 | 28 | 0.388 |
| | 146.60 | 42.97 | | | | | |
| ID1/ID2 | 139.467 | 64.862 | -7.133 | -0.356 | 2.048 | 28 | 0.725 |

III.10.2.Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée trois fois

D’après les résultats statistiques obtenus on peut déterminer que notre hypothèse est retenu, de ce fait il y’a une différence significative entre les moyennes des trois dosages de bilirubine indirect (p<0.05), ainsi on peut déduire que les moyennes des trois dosages sont différentes donc on peut conclure que l’effet de la photothérapie est importante chez la population étudiée.

Tableau 3:La répartition de taux de bilirubine chez nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée trois fois.

| Variable | Moyenne | Ecartype | Différence | T(Valeur Observé) | T (Valeur Critique) | Degré De Liberté | P-Value |
|----------|---------|----------|------------|-------------------|---------------------|------------------|---------|
| TD1/TD2 | 174.259 | 48.955 | 18.333 | 1.545 | 2.007 | 52 | 0.128 |
| | 155.926 | 37.505 | | | | | |
| ID1/ID2 | 215.00 | 153.259 | 16.00 | 1.518 | 2.007 | 52 | 0.135 |
| | 222.00 | 137.259 | | | | | |
| TD1/TD3 | 174.259 | 48.955 | 45.519 | 4.177 | 2.007 | 52 | 0.000 |
| | 128.741 | 28.467 | | | | | |
| ID1/ID3 | 153.259 | 45.415 | 42.741 | 4.240 | 2.007 | 52 | 0.000 |
| | 110.519 | 26.094 | | | | | |
| TD2/TD3 | 155.926 | 37.505 | 27.185 | 3.00 | 2.007 | 52 | 0.004 |
| | 128.741 | 28.467 | | | | | |
| ID2/ID3 | 137.259 | 30.592 | 26.741 | 3.456 | 2.007 | 52 | 0.001 |

III.10.3. Les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée quatre fois.

Selon les résultats statistiques obtenus on peut déterminer qu’il y’a une différence significative entre les moyennes des quatre dosages de bilirubine indirect ($p < 0.05$), ainsi on peut dire que les moyennes des quatre dosages sont différentes. Selon les résultats du test statique, on conclue que l’effet de la photothérapie important chez la population étudié.

Tableau 4: La Répartition de taux de bilirubine chez les nouveau-nés pour lesquels la bilirubine dosée quatre fois.

| Variable | moyenne | Ecartype | différence | T(valeur Observé) | T (valeur Critique) | Degré De Liberté | p-value |
|----------|---------|----------|------------|-------------------|---------------------|------------------|---------|
| TD1/TD2 | 157.278 | 59.288 | -12.667 | -0.815 | 2.032 | 34 | 0.421 |
| | 169.944 | 28.880 | | | | | |
| ID1/ID2 | 138.944 | 54.135 | -13.722 | -0.944 | 2.032 | 34 | 0.352 |
| | 152.667 | 29.484 | | | | | |
| TD1/TD3 | 157.278 | 59.288 | 10.056 | 0.643 | 2.032 | 34 | 0.525 |
| | 147.222 | 29.840 | | | | | |
| ID1/ID3 | 138.944 | 54.135 | 10.722 | 0.746 | 2.032 | 34 | 0.461 |
| | 128.222 | 28.083 | | | | | |
| TD1/TD4 | 157.278 | 59.288 | 39.056 | 2.649 | 2.032 | 34 | 0.012 |
| | 118.222 | 19.966 | | | | | |
| ID1/ID4 | 138.944 | 54.135 | 37.722 | 2.790 | 2.032 | 34 | 0.009 |
| | 101.222 | 19.00 | | | | | |
| TD2/TD3 | 169.944 | 28.880 | 22.722 | 2.321 | 2.032 | 34 | 0.026 |
| | 147.222 | 29.840 | | | | | |
| ID2/ID3 | 152.667 | 29.484 | 24.444 | 2.547 | 2.032 | 34 | 0.016 |
| | 128.222 | 28.083 | | | | | |
| TD2/TD4 | 169.944 | 28.880 | 51.722 | 6.250 | 2.032 | 34 | 0.000 |
| | 118.222 | 19.966 | | | | | |
| ID2/ID4 | 152.667 | 29.484 | 51.444 | 6.223 | 2.023 | 34 | 0.000 |
| | 101.222 | 19.000 | | | | | |
| TD3/TD4 | 147.222 | 29.840 | 29.00 | 3.427 | 2.032 | 34 | 0.002 |
| | 118.222 | 19.966 | | | | | |
| ID3/ID4 | 128.222 | 28.083 | 27.00 | 3.378 | 2.032 | 34 | 0.002 |

Discussion général

1. Répartition des nouveaux nés selon le sexe

D'après nos résultats obtenus on constaté que le pourcentage du nouveau-nés sexe masculin avec un pourcentage de 62,5 % est plus important que le sexe féminin qui était de 37,5% avec une sex-ratio (H/F) égale a 1,66. Donc l'ictère est plus fréquent chez le sexe masculin que chez le sexe féminin . Nos résultats sont en accords avec les travaux de (**Sender et Delachaux ,1992 : Vert ,1998**).

Selon une autre étude mené par (**Maïchanatou,2017**), cette dernière montre que tous les nouveau-nés présentent une hyper bilirubinémie avec une prédominance du sexe masculin en raison de 63% de la population.

2. Répartition des nouveaux nés selon la présence d'ictère :

Dans nos résultats on a obtenu une prédominance des nouveau-nés ictérique avec un pourcentage de 75% par rapport au non ictérique avec un pourcentage de 25%, nos résultats sont conformement à ceux des travaux de (**Bedu ,2011**) qui montré que la fréquence des nouveau nés ictérique était 70% de la population étudié. L'importance de la fréquence de cette pathologie est aussi observée par (**Monpaux et al.,2009**)

3. Répartition des nouveaux nés selon les classes des types d'ictère :

L'ictère à bilirubine libre est le type le plus fréquent dans notre étude avec un pourcentage de 96,25% qui est plus fréquent contrairement à l'ictère à bilirubine conjuguée qui a un pourcentage de 3,75 %. Ces résultats sont accords avec les travaux de (**Labrune ,2001**) d'où 60% des nouveau nés à terme présentent un ictère à bilirubine libre, nos résultats sont aussi en accords avec l'étude mené par (**Cortey et al.,2016**) qui ont déterminé que l'hyper bilirubinémie non conjuguée néonatale s'exprime cliniquement sous forme d'un ictère et qui concerner 85 % des nouveau-nés. Par contre selon (**Ghomarie et al.,2008**) ont déterminé que seulement 18% des nouveaux nés présentent un ictère a bilirubine libre , l'hyper bilirubinémie non conjuguée peut atteindre des valeurs qui représentent une menace neurotoxique pour le cerveau néonatal dans certains cas les principales pathologies de cette hyper bilirubinémie est hémolyse et la prématurité (**Ghomarie et al.,2008**)

Discussion général

❖ **Type I : Ictère a bilirubine non conjuguée**

• **L'incompatibilité fœtaux- maternelle**

On détermine que l'ictère hémolytique néonatal par l'incompatibilité fœto-maternel (l'IFM) dans le système ABO et le système Rhésus sont les plus fréquent avec un pourcentage de 51.25 % par rapport ces résultat est confirmé par les travaux de (**Monpaux et al., 2009**) .

✓ **L'incompatibilité fœto-maternelle dans système ABO**

La fréquence la plus élevée dans notre étude est de 37.5%, par rapport à l'ensemble des classes d'ictère , ce qui est en accord avec les travaux de (**Lehlimi et al.,2019**) qui ont trouvé que l'incompatibilité fœtale - maternelle dans le système ABO est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires , elle résulte d'un conflit immunologique entre un antigène érythrocytaire du nouveau-né et le système immunitaire de la mère dû à la présence d'allo-anticorps de type IgG anti- A et anti- B d'origine maternelle en réaction avec des globules rouges fœtaux responsables de l'hémolyse fœtale et néonatale.

Gomilla et al., (2013) ont rapporté qu'une anémie hémolytique iso-immune peut survenir en cas d'incompatibilité ABO qui se produit entre la mère et le nouveau-né. Ce trouble est le plus courant avec des nourrissons de groupe sanguin A ou B nés de mères de type O.

✓ **L'incompatibilité fœto-maternelle Rhésus**

Le pourcentage des nouveaux nés avec un ictère à incompatibilité fœto-maternel Rhésus est de 13.75% nos résultats accords avec (**Gomilla et al.,2013**) qui ont rapporté que la maladie hémolytique Rh du nouveau-né représente des cas symptomatiques observés et associés à des anticorps détectables dans 15% dont les mères sont Rh-incompatibles, une anémie hémolytique iso-immune de gravité variable peut survenir lorsque une incompatibilité Rh se développe entre une mère Rh-négative préalablement sensibilisée au Antigène Rh (D) et son fœtus Rh positif , une autre étude réalisée par (**Tatapoulos et al.,2010**) montre que tous les nouveaux -nés à terme nés de mères ayant un groupe O ou un Rhésus négatif font une IFM Rhésus.

✓ **Immaturité hépatique (ictère physiologique ou simple)**

Nous avons déterminé que 25% des nouveaux nés présentent un ictère simple, nos résultats sont conforme avec ceux des travaux mené par (**Machado, 2010**) qui montre que l'ictère dit physiologique qui concerne 30 à 50% des nouveau-nés à terme et presque tous les prématurés

Discussion général

ceci est dû à l'immaturation hépatocyttaire associée à un déséquilibre entre la production et l'élimination de la bilirubine. Selon (Agrawal et al., 2001) qui montre que l'ictère attribué à l'immaturation physiologique généralement apparaît entre 24 et 72 heures, atteint un pic de 4 à 5 jours à terme et au 7ème jour chez les nouveau-nés prématurés et disparaît après 10 à 14 jours.

✓ Ictère non étiqueté

L'ictère non étiqueté représente 20% de notre étude qui sont similaires aux travaux de (Aliaoui, 2012), son diagnostic n'a pas été défini car il est probablement dû à la difficulté de déterminer les sous-groupes sanguins.

❖ Type II : Ictère à bilirubine conjuguée

✓ Infection néonatale :

Il représente 3,75% de la population, nos résultats se rapprochent de ceux trouvés par (Aliaoui, 2012) avec un pourcentage de 6,25% le diagnostic positif repose sur le dosage de la CRP qui est dans ce cas supérieur à 6mg/L cette infection est observée au moment de l'accouchement ou pendant la grossesse a contrario (Maïchanatou, 2017) a montré que 36,67% des nouveau-nés présentent un signe d'inflammation d'origine infectieuse traduit par une CRP supérieure ou égale à 6mg/l.

4. Répartition selon le résultat du test de Coombs

Nos résultats obtenus montrent que la plupart des nouveaux nés avaient un résultat négatif de 73,3%, et seulement 26,7% où les résultats sont positifs, ces résultats sont conformes avec une étude menée par (Benhoumich, 2017) avec un pourcentage du test de Coombs négatif de 89,8%.

5. Répartition des nouveaux nés selon l'apparition de l'ictère

76,25% des nouveaux nés de notre étude présentent un ictère précoce et 22,5% avaient un ictère tardif ainsi que 1,25% présentent un ictère prolongé, nos résultats sont en accord avec les travaux de (Strazek, 2008) qui ont mentionnés que 98% des nouveaux-nés infectés étaient symptomatiquement dans les 48 premières heures de vie.

Discussion général

6. Répartition des nouveaux nés selon le taux de la bilirubine plasmatique :

Le dosage de bilirubine sérique est le premier examen biologique demandé par le pédiatre en vue d'apprécier la gravité de l'ictère. Selon le taux de bilirubine nous avons réparti les 80 nouveau-nés en trois groupes. Les résultats sont représentés dans la figure qui représente la répartition des nouveau-nés selon le taux de la bilirubine plasmatique qui montre que le pourcentage le plus élevé (52,5%) est celui supérieur à 150, ces résultat est confirmer par les travaux de **(Aliaoui ,2012)** qui a trouvé que le pourcentage le plus élevé (57%) est celui supérieur à 150.

7. Effet de photothérapie sur le taux de bilirubinémie (totale et indirecte)

Selon nos observation par rapport l'étude de population des nouveau-nés pour lesquels la bilirubine est dosée deux fois, trois fois et quatre fois, nous constatant que, quel que soit le nombre de dosage effectués, la photothérapie est le traitement efficace le plus utilisé pour l'hyper bilirubinémie. Nos résultats sont conformes à ceux mené par **(Sender et Delachaux., 1990)** qui ont noté que l'évolution d'un ictère néonatal passe obligatoirement par trois phases : une phase ascendante, une phase maximum, une phase décroissante. L'effet final de la photothérapie sera d'autant. Plus important que l'ictère sera plus proche de sa résolution spontanée, la valeur de la bilirubinémie au moment de l'initiation du traitement conditionnera l'imprégnation de la peau par la bilirubinémie, et donc l'efficacité de la photothérapie, qui est une thérapie simple, sans danger, très répandue, et de plus très efficace, à condition qu'elle soit bien menée.

Selon nos résultats des tests statiques on confirme que le facteur du sexe influe sur l'hyper bilirubinémie chez les nouveaux nés.), Ces résultats sont confirmer par l'étude réalisé par **(Manning et al., 2007)** qui ont noté qu'il y'a une relation entre le sexe et l'hyper bilirubinémie néonatale, ils ont aussi noté l'importance du sexe masculin chez les nouveau-nés ictériques. , le sexe masculin est même considéré comme un facteur de risque d'ictère grave.



CONCLUSION

L'ictère est un symptôme assez fréquent au cours de la période néonatale, accessible dans la quasi-totalité des cas à une prise en charge en maternité. Une évaluation consciencieuse des facteurs de risque, une utilisation judicieuse de la photothérapie, une surveillance pertinente en laboratoire et le traitement spécifique des autres troubles, sont essentiels pour assurer une prise en charge optimale de ces nouveau-nés.

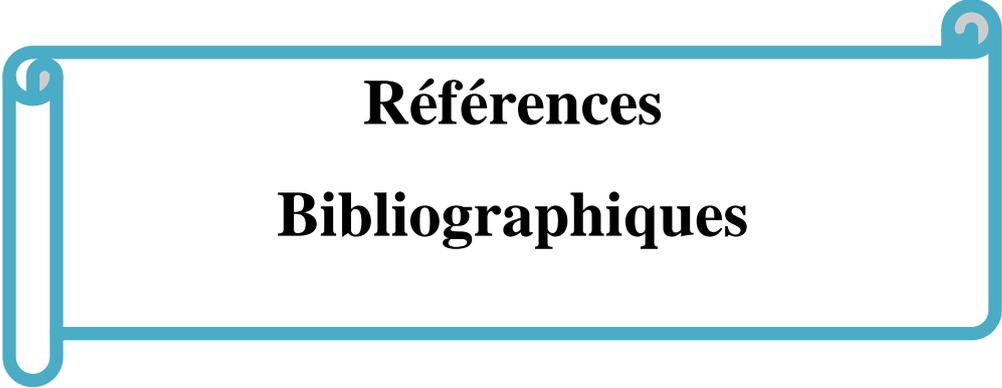
Cette étude fondamentale a été réalisée sur 80 nouveau-nés (50 garçons et 30 filles) au niveau du laboratoire d'analyse biochimique (Etablissement Hospitalisée spécialisée mère et enfant Tijani Heddam Tipaza).

Notre objectif était d'apprécier l'importance du dosage de la bilirubine, le CRP, Test de Coombs et le groupage sanguine dans la surveillance de l'ictère néonatale.

A partir de nos résultats nous pouvons conclure que la prédominance masculine est notée avec un sexe ratio de 1,6. L'ictère d'origine d'incompatibilité foeto-maternelle de système ABO (37.5%) et l'incompatibilité foeto-maternelle de système RH (13.75%), la prématurité (25%) sont les causes les plus fréquentes dans notre série, et l'ictère d'origine infectieuse (3.75%) est le moins fréquente. Avec une prédominance de l'ictère précoce (76.25%) par rapport aux ictères tardifs et prolongés (22.5% et 1.25%). D'après les résultats des paramètres obtenus, La bilirubinémie élevée au début de l'ictère avec un taux de bilirubine totale et indirect arrive à (245mg/l, 170mg/l), la bilirubinémie passe nécessairement par trois phases une phase ascendante, une phase maximale et une phase décroissante.

La bilirubinémie élevée est corrigée par la photothérapie qui est le seul traitement utilisé en laboratoire. Plus important que l'ictère sera plus proche de sa résolution spontanée, la valeur de la bilirubinémie au moment de l'initiation du traitement conditionnera l'imprégnation de la peau par la bilirubinémie, et donc l'efficacité de la photothérapie, qui est une thérapie simple, sans danger, très répandue, et de plus très efficace, à condition qu'elle soit bien menée.

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



Références
Bibliographiques

Référence Bibliographiques

A

- ❖ **AGGARWAL, R., DEORARI, A., PAUL, V.K.** (2001). Jaundice in the Newborn. The Indian Journal of Pediatrics. 977-980 p.
- ❖ **ALIAOUI, H.** (2012) .mémoire de formation supérieure paramédicale d'Alger .CHU Beni Messous .31p.
- ❖ **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS.** (1994).Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics, 558-565p.
- ❖ **ANDREW, W.,WALTER ., MS., MD.**(2020) .Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Dernièrerévisiontotale, Dernière modification du contenu oct.2020 .444-448p.
- ❖ **ATKINSON, M., BUDGE, H.** (2011) .Review of the NICE guidance on neonatal jaundice, Archives of Disease in Childhood. Vol 96, 136-140p.

B

- ❖ **BAROW,P.,CEYSENS,G.,EMONTS,P.,GILBERT,L.,HAUMONT,D., HERNANDEZ,A ., HUBINONT ,C., JARDIN, P ., KIRKPATRICK, C.**(2016) ,walkins-Masters L.Livre guide de post-partum . 203-213p.
- ❖ **BEDU, A.** (2011). Hyperbilirubinémie sévères et ictère nucléaire en France en 2011 ,17-18p.
- ❖ **BEN HOUMICH TAOUFIK.** (2017). Mémoire pour l'obtention du doctorat en médecine, L'ictère néonatal au CHU Mohammed VI .2-66p.
- ❖ **BERKOUD NAIMA.** (2016). Ictère néonatal mémoire fin d'études. Université AboubekrBelkaidEtablissement hospitalier spécialisé Tlemcen Servicede pédiatrie.8-52p.
- ❖ **BERNARD, O.** (1998).Diagnostic des choléstases du nouveau-né et du grand enfant. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 119-124p.
- ❖ **BOSMA ,P.J., Chowdhury ,JR., Bakker ,C., Gantla ,S., De Boer ,A., OostraBA et al .,** (1995).The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase1inGilbert's syndrome. 1171-1175p.
- ❖ **BOURRILLON, A., BENOIST, G.** (2011). - Livre Pédiatrie 5°Edition Elsevier Masson .42-45p.

Référence Bibliographiques

- ❖ **BRICCA, P., GUINCHARD, E., GUITTON BLIEM, C.** (2011). Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfusion Clinique et Biologique*.269–276p.

C

- ❖ **CALDERA,R., MAYNIER,M., SENDR,A., BROSSARD,Y.,TORTRAT,D., GALIAY ,J.C., BADOUAL,J** .(1993).The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in in the management of neonatal jaundice .399-402p.
- ❖ **CASPER, J., RAIGNOUX, L., RENESME, P., Truffert, P., Tourneux.** (2016) .Ictère néonatal à bilirubine libre .Aspects physiopathologiques et thérapeutiques, 391- 405pConstitutionnelles, *Acta ClinicaBelgica* . 416-436p. rnité : de la physiopathologie à la pratique, 2018. 1-7p.
- ❖ **CHICHE, E., CAULIER, A.** (2018) .hémoglobinopathies et autre anémies hémolytiques constitutionnelles .82-169p.
- ❖ Cholestase néonatale. (2016). *Archives de Pédiatrie*.309–316p.
- ❖ **CHRISTIAN, P., STRASSBUG.** (2010). Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome) .555-571p.
- ❖ COMITE D'ETUDE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NE. (2007) .Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyper bilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus). *Paediatrics&Child Health* .P: 13B-24B.
- ❖ **CORTEY,A.,BEDU ,A., CASPER,C., RAIGNOUX, J., RENESME,L., TRUFFERT,P., TOURNEUX ,P.** (2016). Ictère néonatal à bilirubine libre Aspects physiopathologiques et thérapeutiques .p391.
- ❖ **CORTEY, A.** (2012). Ictère du Nouveau-né Prévention des hyper bilirubinémies sévères après sortie de maternité .p12.
- ❖ **CORTEY, A.** (2018).Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né après sortie de maternité : de la physiopathologie à la pratique. p 1-7.
- ❖ **CORTEY, A., BEDU, A.** (2007) .Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 .342-346p.
- ❖ **CORTEY, A., BERRY, M., PERNOT, F., LATTES, F., GALIAY, J.C., CHEVALIER, M.** (2011). Photothérapie: critère d'indications et choix des modalités, *Archives de pédiatrie* .Vol 18, N° 5S1.

D

- ❖ **DENOLIN-REUBEN.** (1959) .L'Ictère Hémolytique Acquis : Sa Place Dans Le Groupe Des Anémies Hémolytiques, *Acta ClinicaBelgica* .474-479p

Référence Bibliographiques

- ❖ **DOWSON, FE., ARCH, DIS., CHILD.** (1957). Fiche technique de réactif Biolabo CRP-Latex.

E

- ❖ **ELEUCH, H., MNIF, H., SELLAMI, S., REKIK, H., GARGOURI, J.** (2005). Test de coombs direct : étude comparative de la sensibilité entre la technique en gel diamed et la technique en tube.27-29p.
- ❖ **EMMANUEL JACQUEMIN, MD., PHD OANAYOTIS LYKAVIERIS , MD ., NABIL CHAOUI ,MD.,MICHELLE HADCHOUEL,MD.,OLIVIER BERNARD, MD, PHD.**(1998) . Cholestase néonatale transitoire : origine et issue.
- ❖ **ES-SEDDIKI, A., AGOUNI, I., BENAMEUR, S., NKHILI, H., SKIKER, I., MESSAOUDI, S., AMRANI, R.** (2017). © Lavoisier SAS - Une cause rare d'ictère néonatal : la duplication de la vésicule biliaire.1-3P.

G

- ❖ **GHOMARIE, S., SMAHI, M., et BENDEDDOUCHE, S.** (2008) .Les ictère néonatal a bilirubine libre, Tlemcen, Algérie. 74p.
- ❖ **GOMELLE, L., DOUGHAS, M., EYAL** (2013). Neonatology ,25 Edition , United States,547 -672
- ❖ **GOURLEY, GR.** (2002) .Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. Semin Neonatal. 135-141 p.
- ❖ **GRECO ,C., ARNOLDA ,G., ISKANDER ,I.F., OKOLO, A., ROHSISWATMO, R. , SHAPIRO, S.M ., WATCHKO, J ., WENNBERG ,R.P., TIRIBELLI, C., CODA ZABETTA ,C.D** .(2015), Néonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. 172-180p.
- ❖ **GRECO, C., ARNOLDA, G., et al.,** (2015). Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. The albumine binding of unconjugated bilirubin in serum. Clin. Biochem. 254-260 p.
- ❖ **GROUPE DES ANEIES HEMOLYTIQUES.**(2016). Acta ClinicaBelgica .474-479p.

H

- ❖ **HALENG, J., PINCEMAIL, J., DEFRAIGNE, J .O., CHARLIER, C ., CHAPELLE, J .P.**(2007). Le stress oxydant.628-638p.

Référence Bibliographiques

- ❖ **HULZEBOS, CV., VAN IMHOFF, D.E ., BOS, A.F., AHLFORS, C.E.,VERKADE, H.J., DIJK, P.H.** (2007). Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature; Arch dis child. 384 – 388p.

J

- ❖ **JOHNSON, LH., BHUTANI,VK., BROWN, AK.** (2002) . System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. 396-403p.
- ❖ **JOHNSTON, WH., ANGARA, V., BAUMAL, R., HAWKE, WA., JOHNSON ,RH., KEET ,S., WOOD, M.**(19967). Erythroblastosisfetalis and hyperbilirubinemia. A five-year follow-up With neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics*, 88-92p.

K

- ❖ **KABAMBA MUTOMBO, A., MUKUKU, O., BENJAMIN KASONGO KABULO., MULANGU MUTOMBO, A., MUTOMBO NGELEK, A., MAGUY SANGAJI KABUYA., CELESTIN MUKOKO KAYEMBE., OSCAR NUMBI LUBOYA .** (2014).Ictères pathologiques du nouveau-né à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo .1-8p.
- ❖ **KEREN, R., LUAN, X., FRIEDMAN, S.** (2005). Identifying new born satrisk of significant hyperbilirubinémie: a comparaison of two recommededapproaches ,*Archives of Disease in Chilhood*. Vol 90 .415- 421p
- ❖ **KRIBI, A., SAVAGNER, CH., JUCHEREAU, M., PELLERAY, P., PONCIN-MOUZARD, I., GODON, N., MAINGUENEAU, C.** (2006).Recommandation pour l'ictère de nouveau née plus de 35 SA. 1-14p.

L

- ❖ **LABRUNE, P.** (1998). Ictère grave du nouveau-né. Définition et prise en charge. *Archive Pédiatrie*. 1162- 1167p.
- ❖ **LABRUNE, P.** (2001). médecine thérapeutique, exploration d'un ictère néonatal .1-6 p
- ❖ **LABRUNE, P.** (2004). Le syndrome de Grigler-Nijjar, *Encyclopédie Orphanet*.1-3p.

Référence Bibliographiques

- ❖ **LACAILLE, F.** (2016). Service de gastroentérologie –hépatologie-nutrition pédiatrique, hôpital universitaire Necker- Enfants – Malades ,Paris , France.309-316p .
- ❖ **LAUGIER, J., ROZE, JC., SIMEONI, U.** (2006). (Soins aux nouveau-nés avant, pendant et après la naissance 2ème éd. ; Paris : Masson. 839- 492p
- ❖ **LAUMONIER, E., LABALETTE, P., MORISOT, C., MOURIAUX, F., DOBBELAERE, D., ROULAND, J.F.** (2005). Hémorragie intra-vitréenne du nouveau-né et galactosémie. Journal Français d’Ophtalmologie .490–496p.
- ❖ **LEHLIMI, M., EI KORCHI, Z., CHEMSI, M., BADRE, A., HABZI, A., BENOMAR, S.** (2019). L’incompatibilité foeto-maternelle dans lesystème ABO. 1-6p.

M

- ❖ **MACHADO LUCIA.** (2009). MEMOIRE DE FIN D’ETUDES, Etude comparative avant-après la mise en place du protocole de photothérapie en maternité en avril 2009, à l’Hôpital Mère-Enfant de Limoges). 14p.
- ❖ **MAINCHANATOU, A.** (2018). Rapport de stage de fin de formation cycle pour l’obtention du diplôme de licence professionnelle, Corrélation entre la bilirubine et la CRP chez les nouveau née de 0a 7jour au centre Hospitalier Universitaire De Zone D’Abomey-Calavi /So-Ava.24p.
- ❖ **Maio, M.** (1998). Arch pédiatrie, la prise en charge de l’hyper bilirubinémie de nouveau-né à terme en maternité .1056-1061p.
- ❖ **MAISELS, MJ. Jaundice. In: MacDonald MG., MULLET MD., SESHIA MMK,** editors. Avery’s neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 6thedition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; (2005). p. 770; with permission
- ❖ **MAISELS, M-J., DONAGH, MC.** (2008). Phototherapy for neonatal jaundice. 920-928p
- ❖ **MANNING, D., TODD, P., MAXWELL, M ., JANE PLATT, M.** (2007). Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. 342-346p.
- ❖ **MARCELLI, A., HOMBERG, J-C., RIVAT, L.** (1981). Technique en Immuno Hématologie, les examens de laboratoire, Flammarion-Médecine –Science .157p

Référence Bibliographiques

- ❖ **MARTHA DYNISKI –KLEIN.** (1991). Livre Atlase en couleur de pédiatrie french. 130 -134p.
- ❖ **MAZURIER, E.** (2011). Dépistage de l'ictère néonatal et évaluation transcutanée de la bilirubinémie avec le bilirubinomètre transcutanée, Archives de Pédiatrie. Vol 18, 5S1, Ph15-16.
- ❖ **MELONI, T., FORTELEONI, G., DORE, A., CUTILLO, S.** (1983). Neonatal hyperbilirubinaemia in heterozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient females. Br J Haematol. 241–246p.
- ❖ **MESSNER, KH., MAISELS, MJ., LEURE-DUPREE, AE.** (1978) .Phototoxicity to the new born primate retina. InvestOphthalmol Vis Sci , 178-182p.
- ❖ **MEYER, P.** (1983) .Physiologie humaine. Flammarion Méd .Science, Le fois.1983, 152-157p
- ❖ **MICHEL LEPORRIER.** (2008). Anémies hémolytiques auto-immunes Volume 14, numéro 6. 432 – 441p.
- ❖ **Miquel, E., Cavelier, B., Bonneau, J.C., Rouger, P.** (2005). Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Vol 12, p 45-55.
- ❖ **MONPAUX, C ., DAGEVILLE, A., MAILLOTTE, M., DESMET, S., CASAGRANDE, F., et BOUTTE , P.**(2009). Immunoglobuline polyvalente intraveineuses et ictereneonatal par allo-immunisation érythrocytaire, archive de pédiatrie .France . 1289-1294p.

N

- ❖ **NOTER, D.P.** (2018). Bilirubine totale. Variations biologiques et valeurs de référence .Université René Descartes Paris .104-106p.

O

- ❖ **Odièvre, M, et al .,** (1998). Ictère au lait de mère. In : journées parisiennes de pédiatrie. Paris : Flammarion Médecine Sciences.85-94p.
- ❖ **ODIEVRE, M., LUZEAU, R., ALAGILLE, D.** (1982). Prolonged neonatal jaundice: a manifestation of heterozygote state for CriglerNajjar syndrome, J PediatrGastroenterolNutr .239-241p.

Référence Bibliographiques

- ❖ **ODILE FENNETEAU.** (2000). Apport de l'examen du frottis de sang pour le diagnostic de la pathologie constitutionnelle du globule rouge .51p.
- ❖ **ODILE FENNETEAU .,MICHELINE MAIER -REDELSPERGER .** (2002).Apport de l'examen du frottis de sang pour le diagnostic de la pathologie constitutionnelle du globule rouge, Service d'hématologie biologique Hôpital Robert-Debré 48, bd Sérurier 75019 Paris, France . 51 – 62 p.
- ❖ **ORESTE BATTISTI.** (2014). Diagnostic et prise en charge de l'hyper bilirubinémie (à partir de 35 semaines d'âge gestationnel), Faculté de Médecine, Université de Liège, Docteurs KindjaNyamugabo et EvangeliGkiougki, pédiatres Chefs de Clinique, Service universitaire. 3-4p.
- ❖ **OULMAATI, A., HAYS, S., MORY-THOMAS, N., BRETONES, P., BENSAID, M., JORDAN, I., PICAUD, J.-C.** (2012). Hémorragie surrénalienne révélée par un ictère néonatal: à propos d'un cas. Archives de Pédiatrie, 429–431p.

P

- ❖ **PARISOT, F., HUBERT, F.** (2014). Syndrome de Gilbert : aspects génétique et pharmacogénétiques, correspondance en Onco-Hématologie-vol .IX-n°6.
- ❖ **PASHAPOUR, N., NIKIBAHKCH, AA., GOLMOHAMMADLOU, S.** (2007). Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. 91-94p.
- ❖ **PETIT, F., PARISOT, F., HUBERT, A.** (2014). Syndrome de Gilbert : aspects génétiques et pharmacogénétiques Gilbert syndrome: molecular and pharmacokinetic aspect. 206 – 210 p.
- ❖ **PEYRONNRT, V., SIBIUDE, J., DERUELLE, P., HUISSOUD, C., LESCURE, X., LUCET, JC., PICONE, O.** (2020). Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. État des connaissances et proposition de prise en charge. CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie. 437 -442p.
- ❖ **PHILIP LANZKOWSKY.** (2008). Hemolytic anemia, In Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4° Edition. 136p.
- ❖ **PHILIP, J., MASON., JOSE, M., BAUTISTA., FLORINDA GILSANZ.** (2007). Déficit en G6PD: l'association génotype-phénotype .21 (5) : 267-283p.
- ❖ **PIERRE PHILIPPE.** (2007) .Diagnostic et prise en charge de l'anémie hémolytique auto-immune. 1959-1960p.

Référence Bibliographiques

S

- ❖ **SAWADOGO, D., COULIBALY, M., E.LASME, G., SALOU, M., KANGAH, D.** (2001) .PERTURBATION DE L'HEMOGRAMME AU COURS DES PATHOLOGIES NEONATALES LES PLUS FREQUENTES EN MILIEU HOSPITALIER A ABIDJAN COTE D'IVOIRE .516-519p.
- ❖ **SAWYER, T.** (2015). Phototherapy for Jaundice.
- ❖ **SEARCY R, L.** (1969). Bile pigments. Diagnostic biochemistry. Searcy R.L. Ed. New York :McGraw Hill Pub .104-116p.
- ❖ **SENDER, A., DELACHAUX, V.** (1990). Point de vue actuel sur la photothérapie : Médecine fœtal et néonatal .75-466p.
- ❖ **SENDER, A., DELACHAUX, V.** (1992).Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. Edition Techniques. Encycl. Méd. Chir (Paris-France) Pédiatrie ,4002 R .1-7p.
- ❖ **STRACZEK, H., VIEUX, R.** (2008) .Sorties précoces de maternité : quels problèmes anticiper, Archives de Pédiatrie.Vol 15, 1076-1082p.

T

- ❖ **TATOPOULOS, A., HUBERT, C., VIEUX, R.** (2010). Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire, EMC. Pédiatrie N° 7 .2- 22p
- ❖ **Terence, R., Flotte., Bruce, C., Trapnell., Margaret Humphries., Brenna Carey., Roberto Calcedo., FarshidRouhani., Martha Campbell-Thompson., Anthony, T., Yachnis., Robert, A ., Sandhaus., Noel, G., McElvaney., Christian Mueller., Louis, M., Messina., James , M., Wilson., Mark Brantly ., David, R., Knop., Guojie Ye et Jeffrey, D., Chulay.** (2011).Thérapiegéniquehumaine. Vol 22, N°10 .1239-1247p.
- ❖ **TIETZ, N.W.** (1999). Text book of clinical chemistry , 3rd Eddition .C.A.Burtis ,E. R., Ashwood ,W.B. Saunders 493 -481p.
- ❖ **TRICIA LACY GOMELLA ., DOUGLAS CUNNINGHAM, M., FABIEN, G., EYAL., KRIN, E., ZENK .**(2013).LivreNeonatalogieManagement,Procedures,On-Call,Probleme,Deseases,and drugs .547-849p.

Référence Bibliographiques

U

- ❖ **UYOVA, S., NDILA, CM., MACHARIA, AW., et al.,** (2015) . Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children in Kenya: a case-control and a cohort study. *Lancet Haematol.* 2 (10) : 437- 444p.

V

- ❖ **VERONIQUE, Z.** (2000) .Ictère néonatale, (physiopathologie, étiologie, diagnostique).*La revue de praticien.*50(12).1367-1371p.
- ❖ **VERT, P., ARTHUIS, M.** (2005). Rapport de l'Académie Nationale de médecine. La première semaine de vie.
- ❖ **VIRGINIA, A., MOYER, MD., MPH., ChulAhn ., PhD ., Stephanie Sneed, BS.** (2000) .Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice *Arch de pédiatr and adolescent.Med* .391-394p.

W

- ❖ **Wainsten .J-P.** (2009). *Le Larousse médicale.* 1113p
- ❖ **WALTERS, M ., GERARDE , H., MICROCHE, J.** (1970). Fiche technique de réactif BiolaboBilirubina Total Y Directa , 15,231-243p.
- ❖ **WEER, A.** (1962). Données Récentes Sur Quelques Anémies Hémolytiques. 429-433p.
- ❖ **WOLKOFF, AW., KETLEY, J.N., WAGGONER, J.G., BERK, P.D., JAKOBY, W.B.** (1978) .Hepatic accumulation and intracellular binding of conjugated bilirubin. *J Clin. Invest.* 61p.142- 149p.

Z

- ❖ **ZILIVA, JF., PANNALL, PR.** (1979). Définition de la bilirubine '' Liver Disease and Gall Stones'' in *Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment* '' Lloyd -luke Chap XIII. 266-268p.
- ❖ **ZITTON, R., SAMAMA, M., MARIE, J .P.** (1988). *Manuel d'hématologie* .469p

Annexes

Annexe A

La surveillance biologique des sujets ictériques :

❖ Renseignement sur le patient :

- Nom
- Prénom
- Sexe
- Age
- Type d'ictère

❖ Bilan biologique :

- Bilirubine total.....
- Bilirubine direct.....
- Le groupage sanguin
- CRP.....
- Test de coombs

I. Matériel non biologique

❖ Appareillage :

- Centrifugeuse de type Heraeuselabofuge 200
- L'automate Mindray BS-330^E

❖ Matériel utilisé :

- Un garrot
- Les gants
- Les tubes à hémolyse 5ml
- tube sec ou héparines de lithium
- Tube EDTA
- Les micropipettes 25µl, 100µl, 500µl, 1000µl.
- Portoir en plastique à 80 orifices
- Les épicroâniennes
- Les embouts (bleu et jaune)
- Coton ou compresses
- Coton alcoolysé
- Eau physiologique

Annexe A

- Plaque d'opaline
- Centrifugeuse de paillasse
- Alcool

❖ Composition des réactifs :

- **Réactif de Bilirubine totale et direct :**

✓ **R1 : Bilirubine totale (R1 : 1 x 200 ml R2 : 1 x 200 ml R3 : 1 x 40 ml)**

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

✓ **R2 : Bilirubine directe (R1 : 2 x 200 ml , R3 : 1 x 40 ml)**

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

✓ **R3 : Bilirubine totale et directe (R2 : 2 x 200 ml, R3 : 1 x 40 ml)**

- Nitrite de sodium 0,74 mmol/L
- **Stabilité et conservation :** 3 ans à 2-8°C.

- **Réactif CRP (protéine c –réactif) :**

- Réactif Latex CRP : Particules de latex recouvertes de chèvre ; IgG anti-CRP humaine ; pH 8,2 ; Conservé à 2-8°C.

- **Réactif de groupage sanguin :**

Les réactifs ABO et Rh sont des réactifs monoclonaux destinés à la détermination des groupes ABO et des antigènes Rh sur les globules rouges humains.

Anti – A(Bleu), Anti – B (jaune), Anti – AB (aucune), Anti – D (Rh) (aucune)

Conservé à 2-8°C.

- **Réactif des sous – groupe sanguin (phénotype) :**

- Anti-C ,Anti-c.
- Anti-E ,Anti-e .
- Anti-Kell.
- Conservé à 2-8°C.

Annexe A

- **Réactif de teste de Coombs :**

- ✓ **AHG – anti-globuline humaine :**

Le sérum polyspécifique de Coombs pour la sérologie de groupage sanguin contient des anticorps contre des immunoglobulines et des facteurs de complément. Ce réactif a été préparé en mélangeant des anti-IgG polyclonaux (produits par immunisation de lapins avec des IgG humaines entières purifiées) avec des anti-C3 (lignée cellulaire Bric-8) monoclonaux obtenus par culture in vitro d'une immunoglobuline IgM sécrétant un hybridome de souris. Une telle préparation fait attention qu'il n'y a pas une réaction avec des érythrocytes humains non-recouverts. Le réactif a été coloré en vert et contient < 0,1% (p/v) d'azoture de sodium comme conservateur. Il se compose en outre d'anticorps actif, de chlorure de sodium, de macromolécules et d'albumine bovine. Le réactif est conçu pour être utilisé uniquement par du personnel technique qualifié. Il est uniquement destiné à l'usage in vitro.

Annexe A



L'automate Mindray BS-330^E



Centrifugeuse de type
Heraeuslabofuge 200



Lame de teste CRP



Micropipettes



Embout bleu etjaune

Annexe A



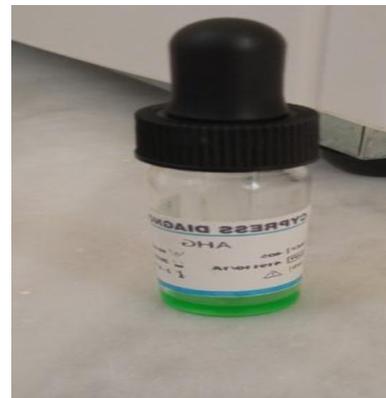
Portoir avec les tubes



Réactif de bilirubine totale et directe
« BIOLABO »



Réactif de CRP
« BIOLABO »



Réactif de teste de Coombs
AHG « Dia Scan »



Réactif de groupage (Anti-A, Anti-B, Anti-AB, Anti-D) « BIO-MEDICAL »



Réactif de phénotype (anti-C, anti-c, anti-E, anti-e, anti-kell) « Dia Scan »

Annexe A



La photothérapie intensive



La photothérapie conventionnelle



Nouveau-né ictérique

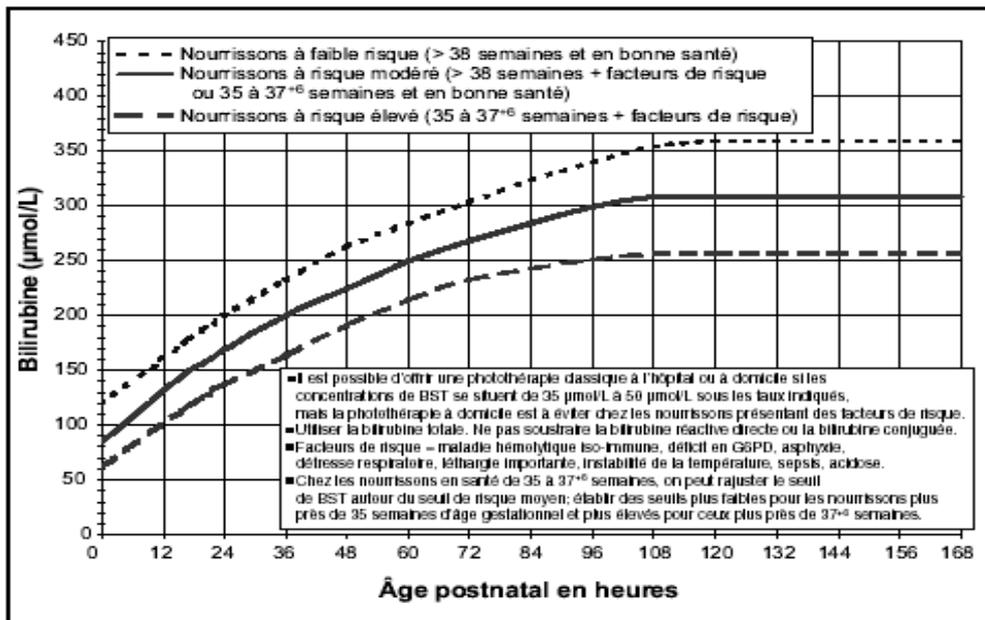


Figure 2) Lignes directrices de photothérapie intensive chez les nourrissons de 35 semaines d'âge gestationnel ou plus. Ces lignes directrices se fondent sur des données probantes limitées, et les seuils indiqués sont des approximations. La photothérapie intensive est recommandée lorsque la concentration de bilirubine sérique totale (BST) dépasse le seuil indiqué dans chaque catégorie.

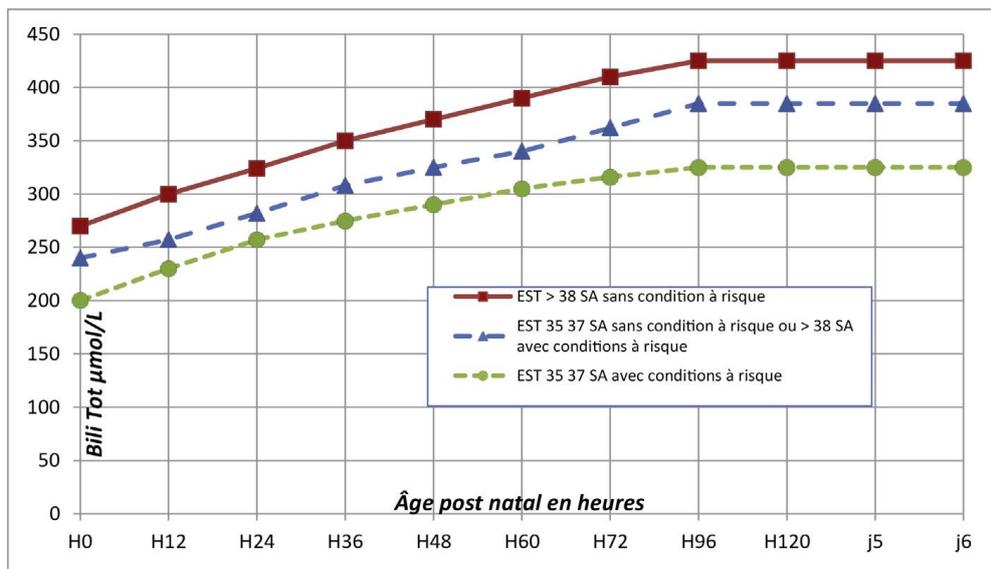


Figure : Courbes d'indications d'exsanguino-transfusion pour le nouveau-né de 35 SA et plus.

Annexe B

Tableau 5: Valeur usuelles de la bilirubine plasmatique.

| Bilirubine totale | Mg/dl | | μmol/L | |
|-------------------|-----------|----------|-----------|---------|
| | prématuré | A terme | prématuré | A terme |
| En el cordon | <2 | <2 | <34 | <34 |
| 0-1j | <8 | 1.4-8.7 | <137 | 24-149 |
| 1-2j | <12 | 3.4-11.5 | <205 | 58-197 |
| 3-5j | <16 | 1.5-12 | <274 | 26-205 |

Tableau 6: Préparation des dilutions pour test de CRP.

| Dilution | 1/2 | 1/4 | 1/8 | 1/16 |
|------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Nacl 9 g /L | 100ul | 100ul | 100ul | 100ul |
| Spécimen | 100ul | - | - | - |
| | | 100ul | 100ul | 100ul |
| Transfère sur un cercle de la lame de test | | | | |
| Spécimen | 50ul | 50ul | 50ul | 50ul |
| Réaction (flacon R1) | 50 ul | 50ul | 50ul | 50ul |
| Calculer le résultat selon la formule suivante | | | | |
| 6 x N° de la dilution | 6 x 2 | 6x4 | 6x8 | 6x16 |
| Résultat : mg /L | 12 | 24 | 48 | 96 |

Tableau 7: Phénotype de système ABO.

| Groupe | Globules rouge (antigènes) | Sérum ou plasma (anticorps) |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|
| A | A | Anti-B |
| B | B | Anti-A |
| AB | A et B | ----- |
| O | ----- | Anti-A et Anti -B |

Tableau 8: Détermination des groupes sanguins A, B, O et AB sur plaque d'opaline

| Beth Vincent | | | |
|-------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| sérum-test anti-A | sérum-test anti-B | sérum-test anti-AB | résultat groupe |
| | | | A |
| | | | B |
| | | | O |
| | | | AB |

| Simonin | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| sérum-test groupe A | sérum-test groupe B | sérum-test groupe O | résultat groupe |
| | | | A |
| | | | B |
| | | | O |
| | | | AB |

Annexe B

Tableau 9: Répartition des patients selon le sexe.

| sexe | Masculin | féminin | Total |
|-----------------------|----------|---------|-------|
| Nombre | 50 | 30 | 80 |
| Le pourcentage | 62.5% | 37.5% | 100% |

Tableau 10: Répartition des nouveau-nés selon la présence ou l'absence d'ictère pathologique.

| | Ictérique | Non ictérique (taux de bilirubine ne dépasse pas 115mg/l) |
|---------------|-----------|-----------------------------------------------------------|
| nombre | 60 | 20 |
| % | 75% | 25% |

Tableau 11: Répartition des nouveau-nés selon les classes des types d'ictère.

| Type | Type I | | | | Type II | |
|-----------------|--------------------|--------|------------------------|-----|---------|------|
| Etiologie | Ictère hémolytique | | Ictère non hémolytique | | | |
| Classe | IFM ABO | IFM Rh | IS | INE | INF | |
| Nombre | 30 | 11 | 20 | 16 | 3 | 80 |
| % | 37.5% | 13.75% | 25% | 20% | 3.75% | 100% |
| La somme | 51.25% | | 45% | | 3.75% | 100% |

Tableau 12: Répartition selon le groupage sanguin du nouveau-né et la mère.

| | | A | B | O | AB | total |
|--------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| La mère | % | 26.25% | 17.5% | 53.75% | 7.8% | 100% |
| | nombre | 21 | 14 | 43 | 2 | 80 |
| Nouveau-nés | % | 43.75% | 37.5% | 13.75 | 5% | |
| | nombre | 35 | 30 | 11 | 4 | 80 |

Tableau 13: Répartition des nouveau-nés selon les types d'ictère.

| Type | Type I | Type II | total |
|--------------------|--------|---------|-------|
| Nombre | 77 | 3 | 80 |
| Pourcentage | 96.25% | 3.75% | 100% |

Annexe B

Tableau 14:Répartition des nouveau-nés selon le taux de bilirubine plasmatique.

| Taux de bilirubine | <100 | 100-150 | >150 | total |
|--------------------|--------|---------|-------|-------|
| Nombre | 23 | 15 | 42 | 80 |
| Pourcentage | 28.75% | 18.75% | 52.5% | 100% |

Tableau 15:Répartition de la population étudiée selon les résultats de test de Coombs.

| Test de Coombs | Nombre des cas | Pourcentage |
|----------------|----------------|-------------|
| Positif | 8 | 26.7% |
| négatif | 22 | 73.3% |
| total | 30 | 100% |

Tableau 16:Répartition des nouveau-nés selon l'apparition de l'ictère.

| Type d'ictère | Précoce | Tardif | Prolongé | Total |
|---------------|---------|--------|----------|-------|
| Jours | 0j -4j | 4j -7j | 7j -21j | |
| Nombre | 61 | 18 | 1 | 80 |
| Pourcentage | 76.25% | 22.5% | 1.25% | 100% |

Tableau 17:Rassemble les fréquences théoriques et les fréquences observées.

| | Sexe | | | | Total |
|---------|------------|-------|------------|-------|-------|
| | Féminin | | Masculin | | |
| | F0 | Ft | F0 | Ft | |
| >100 | 13 | 8.62 | 10 | 14.37 | 23 |
| 100-150 | 3 | 5.62 | 12 | 9.37 | 15 |
| >150 | 14 | 15.75 | 24 | 26.25 | 42 |
| Total | 30 (37.5%) | | 50 (62.5%) | | 80 |

Annexe B

Tableau 18: Calcul de khi-Deux.

| Sexe | F0 | F t | $(F0 - F t) * 2 / F t$ | Alpha | Le degré de libertés v |
|----------|----|-------|------------------------|-------|------------------------|
| Féminin | 13 | 8.62 | 2.22 | 0.05 | 2 |
| | 3 | 5.62 | 1.22 | | |
| | 14 | 15.75 | 0.19 | | |
| Masculin | 10 | 14.73 | 1.51 | | |
| | 12 | 9.37 | 0.73 | | |
| | 24 | 26.25 | 0.19 | | |
| Total | | | 6.06 | | |

Tableau 19: Présente les valeurs critiques du Khi-Deux pour différent valeur α et différent valeur V.

| $\alpha \backslash v$ | 0,990 | 0,975 | 0,950 | 0,900 | 0,100 | 0,050 | 0,025 | 0,010 | 0,001 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1 | 0,0002 | 0,0010 | 0,0039 | 0,0158 | 2,7055 | 3,8415 | 5,0239 | 6,6349 | 10,8276 |
| 2 | 0,0201 | 0,0506 | 0,1026 | 0,2107 | 4,6052 | 5,9915 | 7,3778 | 9,2103 | 13,8155 |
| 3 | 0,1148 | 0,2158 | 0,3518 | 0,5844 | 6,2514 | 7,8147 | 9,3484 | 11,3449 | 16,2662 |
| 4 | 0,2971 | 0,4844 | 0,7107 | 1,0636 | 7,7794 | 9,4877 | 11,1433 | 13,2767 | 18,4668 |
| 5 | 0,5543 | 0,8312 | 1,1455 | 1,6103 | 9,2364 | 11,0705 | 12,8325 | 15,0863 | 20,5150 |
| 6 | 0,8721 | 1,2373 | 1,6354 | 2,2041 | 10,6446 | 12,5916 | 14,4494 | 16,8119 | 22,4577 |
| 7 | 1,2390 | 1,6899 | 2,1673 | 2,8331 | 12,0170 | 14,0671 | 16,0128 | 18,4753 | 24,3219 |
| 8 | 1,6465 | 2,1797 | 2,7326 | 3,4895 | 13,3616 | 15,5073 | 17,5345 | 20,0902 | 26,1245 |
| 9 | 2,0879 | 2,7004 | 3,3251 | 4,1682 | 14,6837 | 16,9190 | 19,0228 | 21,6660 | 27,8772 |
| 10 | 2,5582 | 3,2470 | 3,9403 | 4,8652 | 15,9872 | 18,3070 | 20,4832 | 23,2093 | 29,5883 |
| 11 | 3,0535 | 3,8157 | 4,5748 | 5,5778 | 17,2750 | 19,6751 | 21,9200 | 24,7250 | 31,2641 |
| 12 | 3,5706 | 4,4038 | 5,2260 | 6,3038 | 18,5493 | 21,0261 | 23,3367 | 26,2170 | 32,9095 |
| 13 | 4,1069 | 5,0088 | 5,8919 | 7,0415 | 19,8119 | 22,3620 | 24,7356 | 27,6883 | 34,5282 |
| 14 | 4,6604 | 5,6287 | 6,5706 | 7,7895 | 21,0641 | 23,6848 | 26,1189 | 29,1412 | 36,1233 |
| 15 | 5,2293 | 6,2621 | 7,2609 | 8,5468 | 22,3071 | 24,9958 | 27,4884 | 30,5779 | 37,6973 |
| 16 | 5,8122 | 6,9077 | 7,9616 | 9,3122 | 23,5418 | 26,2962 | 28,8454 | 31,9999 | 39,2524 |
| 17 | 6,4078 | 7,5642 | 8,6718 | 10,0852 | 24,7690 | 27,5871 | 30,1910 | 33,4087 | 40,7902 |
| 18 | 7,0149 | 8,2307 | 9,3905 | 10,8649 | 25,9894 | 28,8693 | 31,5264 | 34,8053 | 42,3124 |
| 19 | 7,6327 | 8,9065 | 10,1170 | 11,6509 | 27,2036 | 30,1435 | 32,8523 | 36,1909 | 43,8202 |
| 20 | 8,2604 | 9,5908 | 10,8508 | 12,4426 | 28,4120 | 31,4104 | 34,1696 | 37,5662 | 45,3147 |
| 21 | 8,8972 | 10,2829 | 11,5913 | 13,2396 | 29,6151 | 32,6706 | 35,4789 | 38,9322 | 46,7970 |
| 22 | 9,5425 | 10,9823 | 12,3380 | 14,0415 | 30,8133 | 33,9244 | 36,7807 | 40,2894 | 48,2679 |
| 23 | 10,1957 | 11,6886 | 13,0905 | 14,8480 | 32,0069 | 35,1725 | 38,0756 | 41,6384 | 49,7282 |
| 24 | 10,8564 | 12,4012 | 13,8484 | 15,6587 | 33,1962 | 36,4150 | 39,3641 | 42,9798 | 51,1786 |
| 25 | 11,5240 | 13,1197 | 14,6114 | 16,4734 | 34,3816 | 37,6525 | 40,6465 | 44,3141 | 52,6197 |
| 26 | 12,1981 | 13,8439 | 15,3792 | 17,2919 | 35,5632 | 38,8851 | 41,9232 | 45,6417 | 54,0520 |
| 27 | 12,8785 | 14,5734 | 16,1514 | 18,1139 | 36,7412 | 40,1133 | 43,1945 | 46,9629 | 55,4760 |
| 28 | 13,5647 | 15,3079 | 16,9279 | 18,9392 | 37,9159 | 41,3371 | 44,4608 | 48,2782 | 56,8923 |
| 29 | 14,2565 | 16,0471 | 17,7084 | 19,7677 | 39,0875 | 42,5570 | 45,7223 | 49,5879 | 58,3012 |
| 30 | 14,9535 | 16,7908 | 18,4927 | 20,5992 | 40,2560 | 43,7730 | 46,9792 | 50,8922 | 59,7031 |

