



Faculté de Médecine d'Oran

**ICTÈRE NEONATAL : physiopathologie -
diagnostic étiologique - traitement**

Dr F.Djehali

2019-2020

Objectifs :

- 1-connaître le métabolisme de la bilirubine.
- 2-identifier les signes de gravité de l'ictère néonatal.
- 3-faire le diagnostic d'une incompatibilité sanguine fœtomaternelle.
- 4-reconnaître les bases de prise en charge d'un nouveau-né présentant un ictère néonatal

I. INTRODUCTION :

L'ictère est le symptôme le plus fréquent observé à la période néonatale.

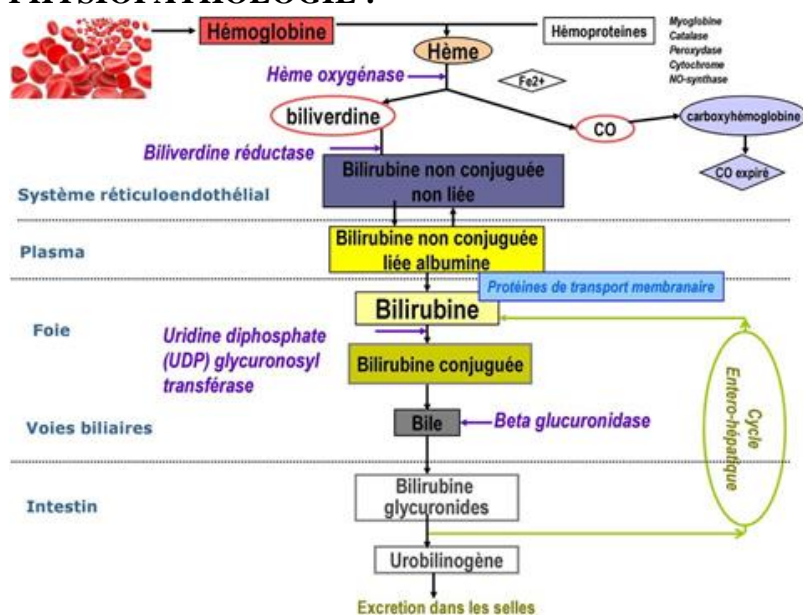
L'hyperbilirubinémie (à bilirubinémie libre) est un phénomène fréquent et transitoire de la période néonatale. Cependant cette hyperbilirubinémie, lorsqu'elle est associée à des cofacteurs de morbidité, peut présenter une toxicité neurologique dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire.

1. Définition

L'ictère est la coloration jaune généralisée des téguments et des muqueuses, il est dû à la présence dans le sang en quantité anormale de produits de dégradation de l'hémoglobine ou de la myoglobine.

- Ictère précoce du nouveau-né : apparition d'un ictère avant 24 heures de vie
- Ictère prolongé du nouveau-né : ictère persistant à plus de 10-15 jours de vie chez un nouveau-né à terme, eutrophique et persistant au-delà de 3 semaines pour le nouveau-né prématuré ou de petit poids.
- Ictère « physiologique » du nouveau-né : Ictère ni précoce ni prolongé ni cholestatique du nouveau-né à terme eutrophique Il correspond à un ictère peu intense ($< 150 \text{ mg / l}$) dont le pic se situe vers J4-J5. c'est un diagnostic « d'élimination ».

II. PHYSIOPATHOLOGIE :



III. Métabolisme de la bilirubine:

- La bilirubine provient à 85 % de l'hémoglobine des érythrocytes, le reste est issu d'autres protéines de l'hème.
- La bilirubine est un pigment hydrophobe, toxique, qui circule dans le sang sous forme liée à l'albumine.
- C'est la fraction non conjuguée et non liée à l'albumine de la bilirubine qui est potentiellement neurotoxique.
- La bilirubine libre liée à l'albumine est captée par le foie grâce à 2 protéines de transport Y et Z : Ligandines qui vont la transporter jusqu'au réticulum endoplasmique où elle sera conjuguée par l'intermédiaire d'une enzyme: La glucuronyl transférase.
- La bilirubine conjuguée hydrosoluble ainsi obtenue est éliminée dans la bile dans le tube digestif sous forme de :
 - ✓ stercobiline (85%, dans les selles, après dégradation par la flore bactérienne).
 - ✓ urobiline (Une petite fraction, 1%, passe dans la circulation générale puis elle est éliminée dans les urines).
- Environ 15% de la bilirubine diglucuronide sont déconjugués (Par l'action des β -hyaluronidase, favorisée par l'absence de flore bactérienne) et retournent sous cette forme lipophile de l'intestin au foie → cycle entéro-hépatique.

Particularités du métabolisme de la bilirubine chez le nouveau né

- chez le nouveau-né, la production de bilirubine est accrue car :
 - ✓ la masse totale d'hémoglobine est importante
 - ✓ la durée de vie des hématies plus courte.
- La capacité de liaison de l'hémoglobine plasmatique est diminuée → La liaison albumine-bilirubine est fragile et facilement déplaçable.
- l'hypo-albuminémie n'est pas exceptionnelle en période néonatale, surtout chez le prématuré (par immaturité hépatique).
- La synthèse des Ligandines au niveau hépatique n'apparaît qu'au cours des premiers jours de vie.
- l'activité de la glucuronyl transférase est basse à la naissance et ne va s'accroître que progressivement au cours des premières semaines de vie.
- L'absence initiale de la flore bactérienne dans le tube digestif du nouveau-né favorise le cycle entéro-hépatique.

Facteurs affectant le métabolisme de la bilirubine:

De nombreux facteurs élèvent le taux de bilirubine indirecte dans le sang surtout la fraction non liée à l'albumine:

- La prématurité:
 - Hypo-albuminémie.
 - Immaturité hépatique → Déficit en Ligandines et en UDP-Glucuronyl transférase.
 - Fragilité de la barrière hémato-méningée.
- L'acidose: par réduction de la liaison albumine-bilirubine.
- L'hypoxie: augmente la perméabilité hémato-cérébrale.
- Les acides gras libres : par compétition sur la liaison albumine-bilirubine.
- l'hypothermie: augmentation des acides gras libres.
- L'hypoglycémie.
- L'infection (par hémolyse).
- Les médicaments: Diazépam, Furosémide, Digoxine, Gentamycine, Chloramphénicol... (Par fixation à l'albumine ou par toxicité hépatique).

Physiopathologie de l'ictère nucléaire:

- La bilirubine non conjuguée est liposoluble et peut traverser la barrière hémato-encéphalique.
- Après sa pénétration dans les neurones des noyaux gris centraux, cette bilirubine indirecte interfère avec la phosphorylation oxydative et la respiration cellulaire entraînant ainsi une nécrose et une dégénérescence neuronale, à l'origine d'un ictère nucléaire.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF**Clinique**

Le dépistage clinique de l'ictère cutanéomuqueux du nouveau-né est primordial.

Il faut se méfier des nouveau-nés à peau pigmentée chez qui le diagnostic de jaunisse est trop souvent tardif.

- Cliniquement, le diagnostic d'ictère est évident, suspecté chez un nouveau-né examiné sous la lumière du jour (L'ictère est visible lorsque le taux de bilirubine $>70 \mu\text{mol/l}$ soit 50 à 60 mg/l).
 - Subictère: Sclérotiques jaunes.
 - Ictère net et visible: Visage, tronc voire généralisée.
 - Selles et urines de coloration normale.
- Le diagnostic est plus difficile dans:

- Les formes frustes.
- Peau foncée (Intérêt de l'examen des conjonctives).
- Anémie sévère associée.
- A noter que l'ictère débute le plus souvent au niveau de la face et suit une progression crânio-caudale.

Biologie

Dosage de la bilirubine et ses différentes fractions.

- Dosage de la bilirubine totale sérique: Examen clé. ++
- Bilirubinomètre transcutané:
 - Appareil d'évaluation indirecte de la bilirubinémie transcutanée.
 - mesure d'appoint qui ne peut remplacer le dosage sanguin.
 - Méthode non invasive.
 - Aide au dépistage et à la surveillance.
 - Principe: Sensitométrie réflexe.
 - Règles d'utilisation:
 - Effectuer une moyenne de 4 mesures: 2 sur le front; 2 sur le sternum.
 - Un temps de latence après photothérapie, exsanguino-transfusion ou en cas d'hémolyse massive
 - Attention à la surestimation chez les N-nés de moins de 36 semaines.
 - La valeur de bilirubine est à inscrire sur la courbe de Bhutani et permet d'évaluer le risque de développer une hyper bilirubinémie sévère.

V. DIAGNOSTIC DE GRAVITE

- **Critères de gravité**
 - ✓ **Cliniques**
 - Contexte infectieux sévère.
 - Hémolyse intense.
 - Troubles neurologiques (Ictère nucléaire).
 - Prématuration.
 - ✓ **Biologiques**
 - Taux de bilirubine indirecte ≥ 200 mg/l.
 - Augmentation du taux de bilirubine libre > 10 mg/l/h.
 - Anémie, stigmata d'hémolyse sévère.
 - Troubles métaboliques : Acidose; hypoglycémie
- ✓ **Facteurs de risque de développement d'une hyper bilirubinémie sévère :**
 - Ictère précoce (premières 24 heures).
 - Hémolyse: coombs +, G6PD.
 - Gestation 35_36 semaines.

- Antécédent de photothérapie dans la fratrie.
- Hématome important.
- Allaitement maternel exclusif insuffisant.
- Origine Asie de l'EST.

✓ **L'ictère nucléaire :**

État pathologique causé par la coloration jaune foncé des neurones la nécrose neuronale des noyaux gris centraux et des noyaux du tronc cérébral.

✓ **Encéphalopathie bilirubinémique aiguë :**

Syndrome clinique de léthargie, d'hypotonie et de mauvaise succion, qui peut se détériorer en hypertonie (avec opisthotonos et rétrocolis) pleurs aigu et fièvre convulsions et coma .

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les ictères à bilirubine conjuguée seront éliminés après dosage de la bilirubine totale et directe.

- L'ictère n'est jamais précoce.
- Les selles sont décolorées et les urines foncées.
- **Biologie:** Hyper bilirubinémie à prédominance directe.
- **Etiologie:**
 - ✓ Cholestase extra-hépatique: Atrésie des voies biliaires.
 - ✓ Cholestase intra-hépatique:
 - Métabolique: Galactosémie, intolérance au fructose...
 - Infectieuse: Infection urinaire, les hépatites infectieuses
 - Mucoviscidose.

VI DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

➤ **Enquête étiologique**

1. Anamnèse

Antécédents familiaux:

- Existence d'une anémie hémolytique familiale.
- Notion d'ictère (Fratrie, parents).
- Groupage de la mère.
- Notion d'accouchement ou d'avortement sans injection d'anti-D si mère Rh (-).

- **Antécédents personnels**

- + Âge gestationnel.
- + Déroulement de l'accouchement (Dystocie, traumatisme).
- + Facteurs de risque infectieux.
- + Heure d'apparition de l'ictère.
- + Aspect des selles et des urines.
- + Mode d'allaitement.
- + Transit.

2. Examen clinique

- Poids de naissance.
- Signes d'hémolyse: Pâleur, SPM.
- Signes de sepsis: hypothermie, teint grisâtre, purpura...
- Collection sanguine: Céphalématome, bosse séro-sanguine...
- Examen neurologique à la recherche de signes d'ictère nucléaire.

3. Examens complémentaires

- Dosage de la bilirubine totale et directe.
- Groupage phénotypé de la mère et du nouveau-né.
- Test de Coombs directe (nouveau-né); indirecte (mère).
- FNS et taux de réticulocytes +/- frottis sanguin.
- Bilan complété selon l'orientation étiologique: test de résistance aux solutés hypotoniques, bilan infectieux...

➤ **Etiologies**

I. ictères hémolytiques:

critères d'hémolyse :

❖ **Cliniques :**

- ✓ Pâleur cutanéomuqueuse avec reflet ictérique.
- ✓ Hépatosplénomégalie.
- ✓ Hémoglobinurie avec urines rouges foncées.

❖ **Biologiques :**

- ✓ Une anémie.
- ✓ une érythroblastose, une hyper réticulocytose.
- ✓ Bilirubine totale > 150mg/l durant les 48 H de vie.
- ✓ Test de Coombs positif.
- ✓ Augmentation de la bilirubine durant la photothérapie.
- ✓ Accroissement de la bilirubine > 0,5mg / dl / h.

A) Immunologiques:

A.1. Incompatibilité Foeto-maternelle dans le système Rhésus D:

- Mère Rh (-), enfant Rh (+).
- Physiopathologie : Passage trans-placentaire d'hématies fœtales porteuses de l'Ag D, chez une mère Rh (-) au cours:
 - D'une grossesse antérieure.
 - Métrorragie secondaire à : Décollement trophoblastique ; Hématome rétro placentaire interruption de grossesse ; Grossesse extra utérine ; Prélèvements ovulaires (biopsie de trophoblaste, amniocentèse) ; Chirurgie abdomino-pelvienne ; Traumatisme abdominal.
- lors d'une grossesse ultérieure, passage trans-placentaire d'anticorps anti D à partir de 20 SA → hémolyse.
- Manifestations cliniques:
 - **Intra-utérines**: Avortement tardif. mort in utéro, anasarque fœtal.
 - **Post-natales**:
 - Ictère précoce +++
 - Pâleur, Hépatomégalie, Splénomégalie.
 - Risque important d'ictère nucléaire.
 - Biologie
 - Groupage de la mère Rh(-), du nouveau-né Rh(+).
 - Test de Coombs (+) chez le nouveau-né, test de Coombs Indirect (+) chez la mère.
 - Hyper bilirubinémie libre.
 - Anémie souvent profonde, régénérative ; érythroblastose.

LA PREVENTION +++++

A.2 Incompatibilité Foeto-maternelle le système ABO:

- la mère du groupe O et le nouveau-né du groupe A ou B.
- Dans cette situation, l'hémolyse peut se manifester dès le premier né.
- Elle est moins sévère et moins précoce que l'hémolyse rencontrée au cours de l'incompatibilité Rhésus.
- Le test de Coombs est souvent négatif.

A.3 autres immunisations possibles:

- Dans les sous-groupes -C,c ++ ,E++,e ,kell, duffy....
- Généralement après transfusions répétées.
 - Même tableau que l'IFM Rhésus D.
 - TCD (+).

B non immunologiques:

B.1 Hémolyses constitutionnelles

B.1.1 Anomalies de membrane:

- ❖ La sphérocytose héréditaire: Maladie de Minkowski-Chauffard

- Transmission autosomique dominante avec possibles cas sporadiques.
- Ictère néonatal sévère.
- FS: Présence de sphérocytes, Frottis sanguin normal n'élimine pas le diagnostic.
- Diagnostic (+):
 - Orienté par l'anamnèse familiale.
 - Confirmé par l'étude de la résistance globulaire osmotique.
 - Traitement : Splénectomie > 5 ans.
 - Transfusion, acide folique.
- ❖ Autres anomalies constitutionnelles de la membrane des GR:
 - Elliptocytose familiale.
 - Stomatocytose héréditaire et anomalies d'échanges des cations.
 - Acanthocytose constitutionnelle.

B.1.2 Anomalies enzymatiques

- ❖ Déficit en G6PD:
 - Transmission récessive liée au sexe → Touche les garçons.
 - Physiopathologie : Enzyme déficitaire par modification du site enzymatique dont l'affinité pour le substrat est réduite → Accumulation de peroxyde toxique que la glutathion peroxydase ne pourra éliminer → Hémolyse.
 - tableau d'hémolyse +ictère précoce.
 - Diagnostic: dosage enzymatique après l'âge de 03 mois.
 - Traitement: transfusion et interdire tous les médicaments oxydants qui augmentent les peroxydes (APS, sulfamides, chloramphénicol, vit K)
- ❖ Déficit en pyruvate kinase:
 - Transmission autosomique récessive
 - Ictère néonatale + SPM.
 - Anémie constante et sévère.
 - Diagnostic : dosage enzymatique.
 - Traitement: Transfusion +/- Splénectomie.

B.1.3 hémoglobinopathies:

- Seule l'alpha-thalassémie rencontrée en extrême orient peut se manifester par un ictère néonatal.
- Les hémoglobinopathies rencontrées en Algérie; Drépanocytose et Béta-thalassémie; ne se manifestent pas à la naissance.

B.2 Hémolyses acquises

B.2.1 Causes infectieuses:

- toute infection néonatale, qu'elle soit virale, bactérienne ou parasitaire, peut s'accompagner d'une hyper hémolyse à l'origine d'une hyper bilirubinémie non conjuguée → rechercher des signes d'infection chez tout nouveau-né ictérique.
- Le + souvent l'ictère est à bilirubine mixte ou directe, mais l'ictère à bilirubine indirecte précoce est possible les premiers jours .

B.2.2 Causes toxiques:

- Administration de vit K synthétique.
- Prise d'Ocytocine par la mère au cours du travail.

2. Ictères non hémolytiques:

A Déficit transitoire de la glucuro-conjugaison:

- ❖ Ictère « physiologique » ≡ ictère simple du nouveau-né = ictère par immaturité hépatique:
 - Ni précoce, ni prolongé.
 - isolé, sans HPM-SPM, sans anémie.
 - Débute après un intervalle libre de 2-3jrs.
 - Taux de bilirubine libre ne dépasse jamais 150mg/l.
 - Disparaît spontanément en 10 à 15 jours.
- ❖ Ictère du prématuré:
 - Débute vers le 4^{ème}-7^{ème} jour de vie.
 - Isolé sans autres signes cliniques.
 - Volontiers prolongé.
 -

B. Déficit définitif de la glucuro-conjugaison

- ❖ Maladie de Crigler-Najjar:
 - déficit en glucuronyl transférase.
 - 2 types:
 - **Type I:**
 - Notion de consanguinité.
 - Transmission autosomique récessive.
 - Déficit complet et létal de la glucuronyl transférase.
 - le traitement inducteur par phénobarbital est inefficace.
 - le risque d'ictère nucléaire est majeur.
 - **Type II:**
 - Déficit partiel en glucuronyl transférase.
 - Autosomique dominant.
 - Ictère plus modéré sans atteinte nucléaire.
 - le traitement inducteur par phénobarbital est efficace (traitement à vie).
- ❖ La maladie de Gilbert:
 - très fréquente, totalement bénigne.

- Déficit partiel en glucuronyl transférase.
- ictère modéré en période néonatale

C. Ictère au lait de femme

- Diagnostic d'exclusion.
- Ictère nu; parfaitement bénin.
- Secondaire à l'existence dans le lait d'une lipoprotéine lipase, inhibant la glycoconjugaison par libération excessive d'acides gras inhibiteurs compétitifs de la bilirubine.
- Début vers le 3^{ème}-5^{ème} jour.
- Peut-être persistant (4 à 5 semaines).
- ne nécessite aucune mesure thérapeutique.

L'allaitement peut être poursuivi en toute tranquillité ++++

D. Obstruction digestive (Sténose du pylore, sténose duodénale):

-L'arrêt du transit empêche la prolifération des bactéries intestinales, ce qui favorise l'activité des Beta-glucuronidases et donc le cycle enterohepatique.

- Le traitement est chirurgical.

E. Hypothyroïdie

- Hormones thyroïdiennes nécessaires à la synthèse de la glucuronyl transférase.
- C'est un tableau d'ictère prolongé.
- Rechercher les autres signes d'hypothyroïdie.
- TRT: les hormones thyroïdiennes.

F. ictères par résorption sanguine

- Céphalématome volumineux.
- Hématomes étendus.

g. Prises médicamenteuses

- Certains médicaments déplacent la liaison albumine bilirubine ou inhibent la glucuroconjugaison:

Digoxine; HHC; Furosémide; Gentamycine; Oxacilline; Caféine; Chloramphénicol; Rifampicine

VII PRISE EN CHARGE

A Les buts

1. Limiter la progression de l'hyperbilirubinémie.
2. Eviter la survenue de l'ictère nucléaire.

B Moyens thérapeutiques:

1. photothérapie.

2. exsanguino-transfusion.
3. albumine.
4. Autres.

1. Photothérapie:

Principe:

- sous l'effet des photons : lumière émise sous une longueur d'onde déterminée : bleu ou blanche 400-500 nm.
- L'énergie radiante par les lampes fluorescentes → photo-décomposition de la bilirubine et sa transformation en dérivés hydrosolubles → élimination par les voies biliaires et les urines.

Facteurs d'efficacité:

- ✓ L'intensité du flux lumineux: L'efficacité augmente avec l'intensité lumineuse jusqu'à un point de saturation.
- ✓ la distance de la peau par rapport à la source (optimale 35-50 cm).
- ✓ La surface cutanée exposée: Efficacité proportionnelle à la surface de peau exposée.

Méthodes de photothérapie :

On distingue trois méthodes de photothérapie :

- ✓ conventionnelle : unidirectionnelle.
- ✓ intensive : multidirectionnelle.
- ✓ Maternisée: lit dans lequel l'enfant (« face inférieure ») repose à 5-7 centimètres de tubes émettant un éclairage énergétique faible.

Précaution d'usage :

- Nouveau-né nu, protection des yeux et des OGE.
- Dans une couveuse, à 35-50 cm de distance de la source lumineuse.
- majoration hydrique (de 10 à 20%).
- surveillance de la Température, du transit, de l'état d'hydratation.
- changement de position toutes les 3h.
- remplacement des tubes après 2000 heures d'utilisation ou après contrôle par radiométrie.

Effets secondaires :

- ✓ hyperthermie,
- ✓ Diarrhée (Par inactivation de la lactase intestinale),
- ✓ éruption cutanée,
- ✓ bébé de bronze.

Surveillance:

- ✓ Température.
- ✓ position des lunettes.
- ✓ Etat d'hydratation.

- ✓ taux de bilirubine toutes les 8 à 12 heures : la conventionnelle, toutes les 6 heures pour l'intensive.

Arrêt de la photothérapie:

Se fera quand le taux de bilirubine devient inférieur à l'indication.

Contre-indications de la photothérapie :

- ✓ Maladie hépatique : Infection virale, bactérienne ou parasitaire.
- ✓ Ictère cholestatique.

2 Exsanguino-transfusion

Principe: Echanger progressivement le sang du N-né par un sang frais d'un donneur compatible.

Triple intérêt:

- ✓ Epurer l'organisme de l'excès de bilirubine libre.
- ✓ Eliminer du sang de l'enfant les Ac maternels.
- ✓ Corriger les désordres associés (acidose, hypoglycémie...).

Modalités:

- cathétérisme de la veine ombilicale; introduit de 8 à 10 cm.
- Quantité de sg: 2 à 3 fois la masse sanguine → 180cc/kg.
- Qualité du sang: Sg total frais de moins de 72 heures.
- Groupe:
 - IFM Rhésus → Gpe du N.né, Rh (-).
 - IFM ABO → Gpe O, Rh du N.né.

Complications

- ❖ Troubles Cardiovasculaires :
 - Troubles du rythme.
 - Arrêt cardiaque:
 - par injection calcique;
 - ou soustraction trop rapide de sang.
 - Surcharge volumique.
 - Embolie gazeuse.
- ❖ Troubles métaboliques:
 - Hypocalcémie.
 - Hypoglycémie.
 - Hyperkaliémie.
 - Hypothermie.
 - Acidose métabolique.
- ❖ Infections: Contamination bactérienne ou virale.
- ❖ Complications mécaniques: Perforation intestinale.

Suites post-est:

- ✓ N-né remis s/photothérapie.
- ✓ Constantes horaires et pendant 6 heures (température, rythme cardiaque, respiration).

3\Albumine

- Intérêt chez le prématuré essentiellement.
- Augmente le nombre de site de fixation de la bilirubine.
- Dose: 1 à 2g/kg de poids en perfusion de 4-6h dilué à 10% dans du SG 5%.
- ✓ .

Les inducteurs enzymatiques

- ✓ Action inductrice à plusieurs niveaux du métabolisme hépatique de la bilirubine.
- ✓ Le plus utilisé: Phénobarbital
 - ➔ N-né à terme: 15mg/kg.
 - ➔ Prématuré: 5mg/kg.
- ✓ Per os ou par voie parentérale.

Les immunoglobulines polyvalentes :

- ✓ mécanisme d'action mal connu.
- ✓ la « clef » du succès réside dans l'administration la plus précoce possible après la naissance.
- ✓ Concernant la dose à prescrire, les études publiées ont rapporté des doses allant de 0,5 ou 0,8 g/kg en dose unique à 0,5 g/kg toutes les 12 h durant 36 h.
- ✓ Depuis 2004, l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) recommande l'utilisation des Ig IV à la dose de 0,5 g/kg (éventuellement renouvelable dans les 12 h en cas de nécessité) dans les ictères hémolytiques du nouveau-né par incompatibilité ABO ou Rhésus non contrôlée par une photothérapie intensive.

C\ Les indications:1. Photothérapie:

- ✓ Ictère par immaturité hépatique.
- ✓ Maladie de Crigler-Najjar.
- ✓ Les ictères par hémolyse constitutionnelles.
- ✓ IFM Rhésus et ABO.
- ✓ La photothérapie doit être d'utilisation systématique après une EST.

2. Exsanguino-transfusion:

- ✓ Échec de la photothérapie intensive.
- ✓ Ictère grave avec TCD (+).
- ✓ augmentation du taux de bilirubine de 10mg/l/h.

Conclusion

Deux rôles incombent aux pédiatres

Maintenir une prévention de tous les instants, de l'hyper bilirubinémie libre sévère du nouveau-né

En Identifiant les nouveau-nés à risque et en Diagnostiquant les ictères débutants, pour mettre en œuvre les thérapeutiques appropriées, et instaurer une surveillance particulière en cas d'ictère sévère.

Bibliographie

- Labrune P., Trioche-Eberschweiler P., Gajdos V. Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-R-30, 2010.
- A Bensenouci Eléments de pédiatrie 2000
- JonF.Watcko. Vigintophobia revisited, Pediatrics, 2006
- L.Alkalay, C.F Simmons. Hyperbilirubinemia guidelines in newborn infants, Pediatrics, 2005
- TWR Hansen. Guidelines for traitement of neonatal jaundice. Is there a place for evidence-based-medicin ? Acta Paediatr 2001

- Hannam, M McDonnell and JM Rennie. Investigation of neonatal jaundice, Acta Paediatr 2000 : 694-7
- Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004 : 114(1) : 297-316
- U.Simeoni Hyperbilirubinémie libre du nouveau-né : mythes et réalité, Arch Pediatr 2001