

Recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés présentant une hyperbilirubinémie

Révision des recommandations de la Société Suisse de Néonatalogie

Elaborée par un groupe de travail composé de : M. Fontana, Lucerne ; C. Hagmann, Zürich ; J. Meng-Hentschel, Huttwil; M. Roth-Kleiner, Lausanne; S. Zoubir, Delémont; M. Wolff, Zürich.

Traduit de l'allemand par : R. Arlettaz-Mieth, Meilen ; M. Fontana, Lucerne ; S. Zoubir, Delémont

Version 13/2023

Quoi de neuf:

- Tableau avec procédure ajustée aux facteurs de risque
- Avis sur la mesure transcutanée de la bilirubine
- Nouvel organigramme de procédure en fonction du taux de bilirubine sur la courbe de Bahr
- Nouvelles courbes de limites de photothérapie et d'exsanguinotransfusion adaptées à l'âge gestationnel, y compris chez les prématurés < 34 semaines de gestation
- Nouvel algorithme pour la prise en charge de l'hyperbilirubinémie sévère
- Avis sur la photothérapie à domicile
- Attitude sur l'administration intraveineuse d'immunoglobulines
- Description des principes d'exsanguinotransfusion

Table des matières

1. Incidence de l'hyperbilirubinémie et sa principale cause en Suisse	3
2. Définitions de l'ictère et de l'hyperbilirubinémie	4
3. Bilirubine et ictère nucléaire	5
4. Facteurs de risque et prise en charge en cas d'hyperbilirubinémie sévère	6
a. Indications à des contrôles cliniques rapprochés	7
b. Indications à un examen de laboratoire	7
c. Accouchement à domicile, accouchement ambulatoire, hospitalisation < 24h	8
d. Utilisation du nomogramme prédictif (adapté de Bhutani)	8
5. Dosage de la bilirubine	10
a. Détermination de la bilirubine totale dans le sang (BTS)	10
b. Dosage transcutané de la bilirubine (Btc)	10
6. Limites de la photothérapie	12
a. Enfants nés à terme	12
b. Prématurés	13
7. Autres mesures thérapeutiques	16
a. Apports liquidiens	16
b. Photothérapie (PT)	16
c. La photothérapie à domicile	20
d. Thérapie avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	21
e. Exsanguinotransfusion	22

1. Incidence de l'hyperbilirubinémie et sa principale cause en Suisse

Après la publication en 2006 des directives de la Société Suisse de Néonatalogie (SSN) sur la « Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 ⁰/₇ semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie »¹, une étude observationnelle prospective nationale a été menée en collaboration avec l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) et la Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Entre 2007 et 2011, tous les nouveau-nés avec un âge gestationnel $\geq 35+0$ semaines ayant développé une hyperbilirubinémie sévère, c'est-à-dire avec au moins une valeur de BTS supérieure à la limite d'exsanguinotransfusion ont été enregistrés. Il a été démontré que l'hyperbilirubinémie sévère était rare en Suisse, en comparaison avec les données internationales. Cela signifie que les directives en vigueur à l'époque en matière d'identification des enfants à risque ont fait leurs preuves, notamment en ce qui concerne la prévention et le traitement de l'hyperbilirubinémie sévère.²⁻⁴

Au total, 129 cas d'hyperbilirubinémie sévère ont été identifiés dans l'étude observationnelle mentionnée⁴. L'incidence était donc de 34 cas/100 000 naissances vivantes. En raison des seuils de traitement plus bas, les prématurés présentaient un taux plus élevé d'hyperbilirubinémie sévère. Une cause n'a pu être identifiée que dans la moitié des cas : dans 88 % des causes identifiées, il s'agissait d'une incompatibilité de groupe sanguin. Grâce aux mesures obstétricales préventives, l'incompatibilité Rhésus est maintenant beaucoup moins fréquente que l'incompatibilité AB0.^{3,5} (Tableau 1).

Étiologie	Nombre de cas (n=129)	%	% des étiologies connues
Incompatibilité AB0	42	51.2%	64%
Incompatibilité Rhésus	16		24%
Hématomes	3		4.5%
Déficit en G6PD	1		1.5%
Sphérocytose	1		1.5%
Autres	3		4.5%
inconnu / impossible à déterminer	63	48.8%	

Tableau 1 : Étiologies des 129 cas d'hyperbilirubinémie sévère inclus dans l'étude observationnelle de la SPSU 2007-2011 (données non publiées)⁴. G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

2. Définitions de l'ictère et de l'hyperbilirubinémie

L'ictère (jaunisse) est causé par une accumulation de bilirubine, un produit de dégradation de l'hème (principalement des érythrocytes) dans la peau, les muqueuses et la conjonctive. Il survient chez environ deux-tiers des nouveau-nés au cours de la première semaine de vie et est le plus souvent physiologique. Il est dû essentiellement à l'augmentation de la bilirubine non conjuguée (bilirubine libre ou indirecte).

Les principaux facteurs de risque d'ictère sont les suivants :

1. Dégradation accélérée des érythrocytes en raison de leur durée de vie plus courte chez le nouveau-né (érythrocytes fœtaux).
2. Immaturité du foie avec diminution de l'activité de la glucuronyltransférase. Celle-ci est d'autant plus prononcée que l'âge gestationnel est bas.
3. Diminution de la liaison à l'albumine, due à une faible teneur en protéines sériques (en particulier chez le prématuré).
4. Augmentation de la réabsorption de la bilirubine en raison du péristaltisme intestinal lent et d'une activité élevée de la β -glucuronidase dans le tractus intestinal (cycle entéro-hépatique).
5. Augmentation du catabolisme de l'hème dans la résorption des hématomes obstétricaux.

Le terme hyperbilirubinémie désigne une augmentation de la bilirubine sérique au-dessus d'un seuil défini dans une population de référence en fonction de l'âge.⁶ Alors que la limite supérieure de la norme pour la bilirubine est de 25 à 30 $\mu\text{mol/l}$ chez l'enfant, cette valeur est physiologiquement beaucoup plus élevée chez le nouveau-né et dépend de ses âges gestationnel et chronologique.

Selon le moment d'apparition de l'ictère et selon la valeur de la bilirubine, on distingue :

- **Ictère précoce** : jaunisse visible le premier jour de vie.
- **Hyperbilirubinémie sévère** : valeur de bilirubine sérique au-dessus de la limite de photothérapie pour l'âge gestationnel et pour l'âge chronologique.
- **Ictère prolongé** : ictère durant plus de 14 jours chez le nouveau-né à terme et plus de 21 jours chez le prématuré.⁷

Dans environ 20% des grossesses, une constellation ABO est observée. Dans ce cas, le groupe sanguin (GS) maternel est 0 et le GS du nouveau-né est A ou B. Étant donné que le GS 0 possède des isoagglutinines anti-A et anti-B, il existe un risque d'hémolyse immunologique. Le risque d'hyperbilirubinémie sévère affecte principalement les nouveau-nés qui ont un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif.^{8,9} Dans ces 15 à 30 % de cas de constellations ABO, nous parlons d'incompatibilité ABO.

3. Bilirubine et ictère nucléaire

La bilirubine totale mesurée dans le sang (BTS) est composée de la bilirubine non conjuguée (indirecte ou libre, insoluble dans l'eau) et de la bilirubine conjuguée (directe ou liée, soluble dans l'eau). Si la bilirubine non conjuguée est à une concentration élevée dans le sérum, elle peut pénétrer dans le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique et s'accumuler dans les noyaux gris centraux et les noyaux du tronc cérébral. Il en résulte une toxicité neurologique avec un dysfonctionnement neurologique : c'est l'encéphalopathie bilirubinémique aigüe (EBA) et/ou chronique (EBC), appelée aussi ictère nucléaire ou kernicterus, qui est associé à un risque accru de troubles moteurs et auditifs à long terme. Cependant, il n'y a pas d'association claire entre le taux de bilirubine et la survenue de ces complications à long terme, probablement en raison d'une très grande variabilité individuelle.¹⁰ Les mécanismes exacts de la neurotoxicité de la bilirubine ainsi que la contre-régulation endogène sont très différents d'un individu à l'autre et ne sont pas encore expliqués de manière concluante.¹¹

Étant donné que la toxicité de la bilirubine dépend de divers facteurs (degré de maturité et de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, moment et durée de l'augmentation du taux de bilirubine, liaison à l'albumine, maladies concomitantes, prédisposition génétique, etc.), on n'utilise pas des valeurs standards, mais plutôt des valeurs limites définies en fonction de ces facteurs, et pour lesquels une décision thérapeutique doit être prise le plus rapidement possible. Ces valeurs sont plus basses chez les prématurés car chez eux, le risque de neurotoxicité est plus grand, du fait de la perméabilité plus importante de la barrière hémato-encéphalique, de la concentration plus basse d'albumine et d'une contre-régulation limitée.¹²

Le défi dans les soins aux nouveau-nés atteints d'ictère est la détection et la prise en charge précoce de l'hyperbilirubinémie sévère, afin de prévenir l'EBA/EBC et d'éviter des séquelles neurologiques. Cela demande beaucoup d'attention, que ce soit en hospitalisation dans le service mère-enfant ou dans les services pédiatriques, ainsi qu'en ambulatoire, notamment après un accouchement ambulatoire ou à domicile.

4. Facteurs de risque et prise en charge en cas d'hyperbilirubinémie sévère

Afin de détecter précocement une hyperbilirubinémie sévère potentiellement évolutive, le nouveau-né doit être examiné régulièrement¹ et les facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère doivent être identifiés chez tous les nouveau-nés à la naissance (incompatibilité des groupes sanguins, prématurité, traumatismes obstétricaux avec hématomes et/ou hémorragies internes).¹³⁻¹⁵ En conséquence, il faut effectuer une mesure précoce et, si nécessaire, répétée de la bilirubine (Btc et BTS).¹⁶

L'étude épidémiologique observationnelle suisse SPSU⁴ déjà mentionnée a montré que la première détermination de la bilirubine sanguine chez le nouveau-né atteint d'hyperbilirubinémie sévère était souvent effectuée avec un grand retard, dans de nombreux cas plus de 24 heures après la première description clinique d'un ictère franc.

L'évaluation clinique de l'ictère doit être effectuée systématiquement par des infirmières ou des sages-femmes toutes les 8 à 12 heures, dans de bonnes conditions d'éclairage, et elle doit être protocolée.¹ La couleur jaunâtre de la peau, la pâleur ou les signes de polycythémie, la mauvaise hydratation et les vomissements doivent être notés. Pour les nouveau-nés à peau foncée, la conjonctive et les muqueuses visibles doivent également être examinées.

Les pics de bilirubine surviennent généralement entre 3 et 5 jours de vie chez les nouveau-nés à terme de race blanche et afro-américaine. À ce stade, une proportion importante de nouveau-nés est déjà sortie de l'hôpital. À l'âge habituel de sortie, les concentrations de BTS qui se situent dans une plage de risque élevé sur les nomogrammes ne peuvent pas être détectées de manière fiable par la seule inspection.¹⁷ En conséquence, il est important de prêter une attention particulière à l'ictère en milieu hospitalier et en ambulatoire (en particulier après un accouchement à domicile, un accouchement ambulatoire et après une hospitalisation de courte durée), d'effectuer un contrôle précoce de la bilirubine et de programmer, selon le taux de bilirubine, des contrôles ambulatoires.

Les figures 1a et 1b détaillent les mesures de détection précoce de l'hyperbilirubinémie (surveillance et tests de laboratoire) nécessitant un traitement, en fonction des facteurs de risque (prénataux, périnataux et néonataux) et en cas de situations spécifiques.^{1,4,16-19}

Tous les facteurs de risque suivants d'hyperbilirubinémie doivent être pris en compte chez tout nouveau-né :

a. Indications à des contrôles cliniques rapprochés

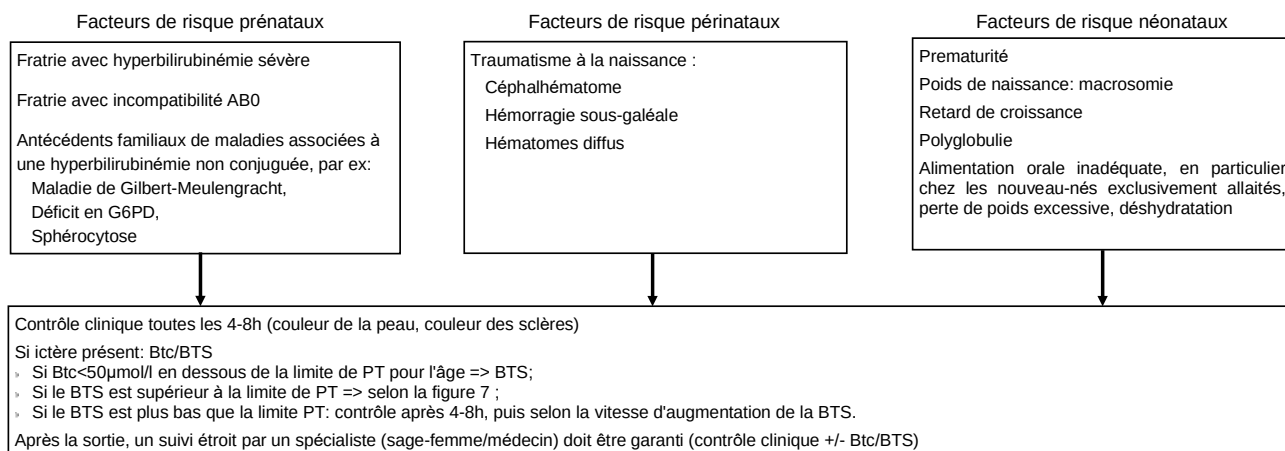


Figure 1a: Facteurs de risque nécessitant un contrôle clinique. BTS: bilirubine totale dans le sang, Btc: mesure transcutanée de la bilirubine (à partir du deuxième jour de vie), déficit en G6PD: déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, PT: photothérapie.

b. Indications à un examen de laboratoire

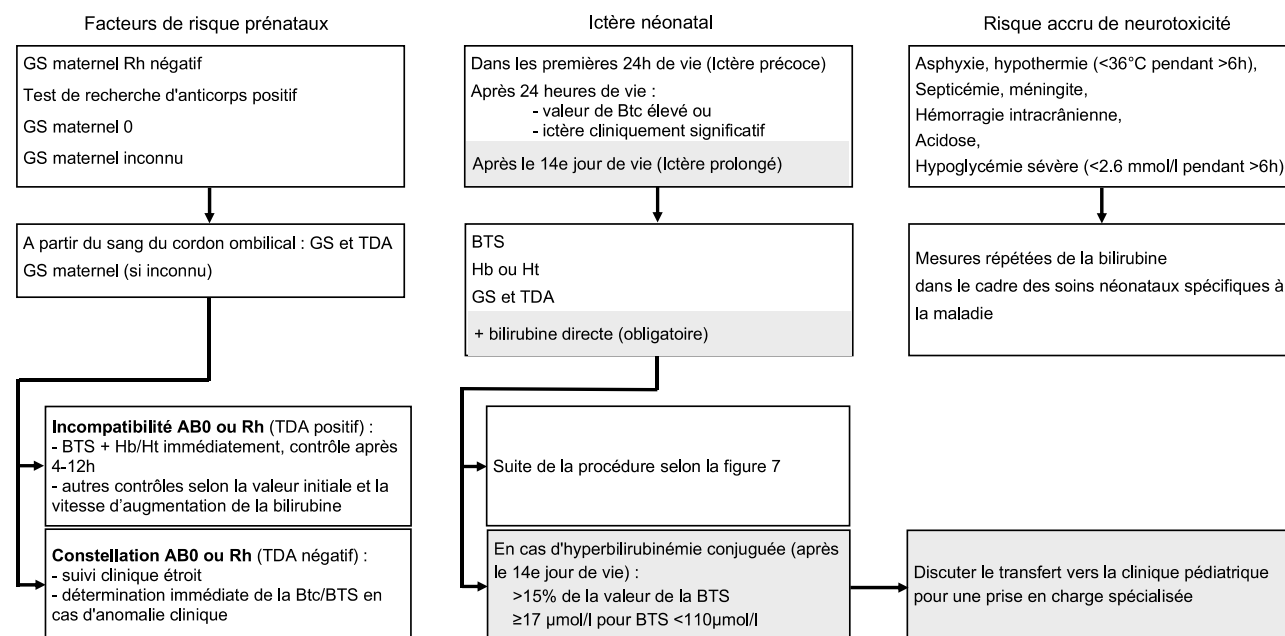


Figure 1b : Schéma d'évaluation en cas de facteurs de risque prénataux et néonataux. Rh: Rhésus, GS: groupe sanguin, TDA: test direct à l'Antiglobuline (test de Coombs direct) dans le sang de l'enfant, BTS: bilirubine totale dans le sang, Btc: mesure transcutanée de la bilirubine (à partir du 2e jour de vie), Hb: hémoglobine, Ht: hématocrite.

c. Accouchement à domicile, accouchement ambulatoire, hospitalisation < 24h

Une condition préalable à un accouchement à domicile et à un accouchement ambulatoire est l'absence de facteurs de risque d'hyperbilirubinémie, comme indiqué dans les Fig. 1a et 1b. En particulier, il ne doit pas y avoir d'incompatibilité Rhésus (les taux d'anticorps maternels et le test d'anticorps direct doivent être négatifs).

Un contrôle clinique effectué par un spécialiste (sage-femme ou pédiatre) doit également être garanti le lendemain, avec possibilité de dosage Btc/BTS, notamment :

- Si le groupe sanguin maternel est 0 et le groupe sanguin du nouveau-né est inconnu.
- Dans la constellation AB0 avec un test de recherche direct d'anticorps qui doit être négatif.

d. Utilisation du nomogramme prédictif (adapté de Bhutani)

Pour prédire la survenue d'une hyperbilirubinémie sévère chez les nouveau-nés à terme (âge gestationnel $\geq 37+0$ semaines d'aménorrhée), nous recommandons l'utilisation du nomogramme prédictif selon Bahr (Figure 2), adapté de la courbe de Bhutani.^{20,21}

La concentration de BTS ou de Btc doit être déterminée chez tous les nouveau-nés au moins à 24 heures de vie et au plus tard au moment du dépistage au 4^{ème} jour de vie.^{16,17}

Il est pratique de faire d'abord une détermination de Btc, de sorte que, si cela est nécessaire, la détermination de BTS puisse être faite à partir du même échantillon de sang que le dépistage néonatal.

Les valeurs mesurées doivent être reportées sur la courbe de Bahr afin de décider à la sortie si et/ou quand il faudra effectuer un ou des contrôles ultérieurs (Figure 3). La courbe de Bahr n'est utilisée que pour estimer le risque de traitement et ne représente pas une valeur limite de traitement. En raison des limites de traitement différentes entre les États-Unis et la Suisse, l'utilisation en Suisse n'a de sens que pour les enfants $\geq 37 + 0$ semaines d'aménorrhée. Afin d'éviter une évaluation erronée des risques, elle ne doit pas être utilisée chez les enfants qui ont déjà reçu une photothérapie.

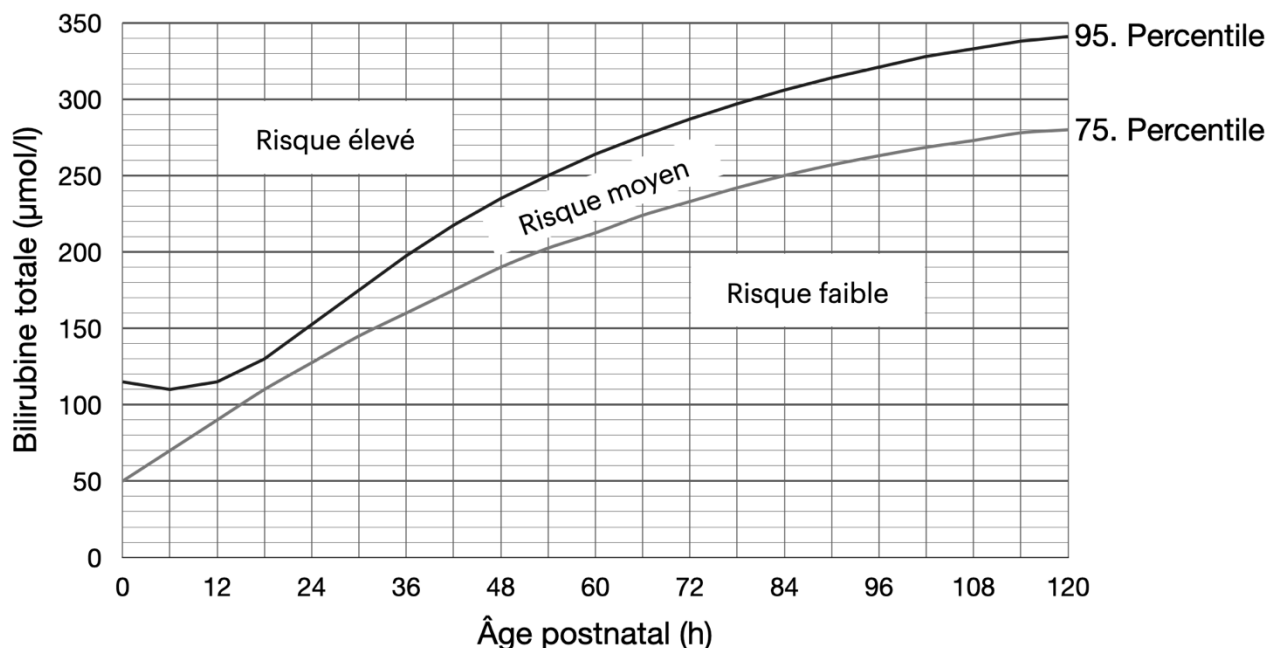


Figure 2 : Courbe Bahr/Bhutani auto-modifiée ²⁰

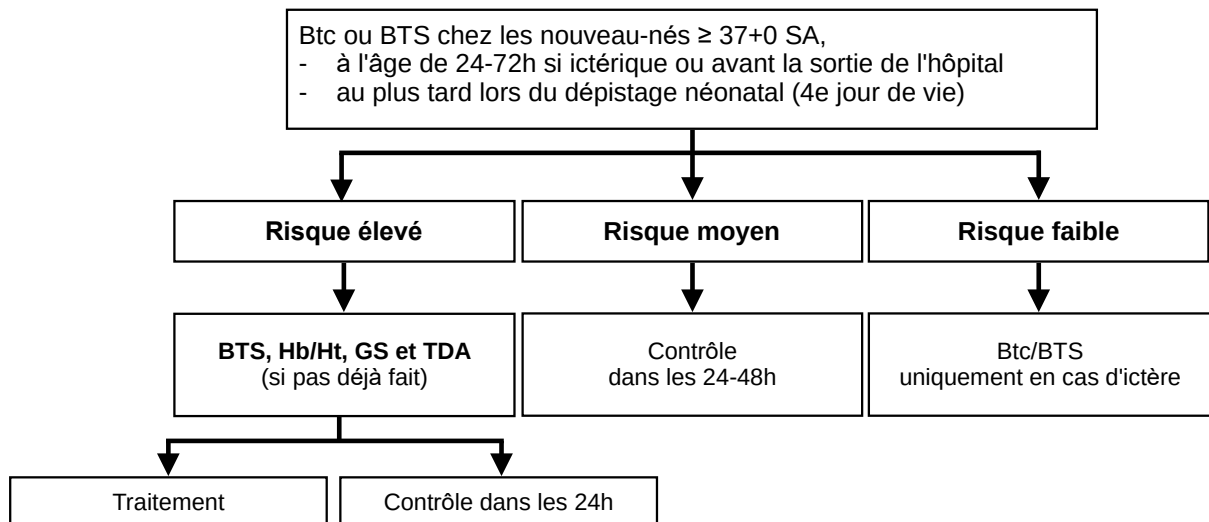


Figure 3 : Attitude selon la classification du risque d'hyperbilirubinémie sévère lors de l'utilisation du nomogramme. BTS: bilirubine totale dans le sang, Btc: dosage transcutané de la bilirubine (à partir du 2ème jour de vie), Hb: hémoglobine, Ht: hématocrite, GS: groupe sanguin, TDA: test direct à l'Antiglobuline (test de Coombs direct) dans le sang de l'enfant.

5. Dosage de la bilirubine

En plus de l'examen clinique, il existe différentes méthodes de mesure de la bilirubine. Des écarts entre les mesures transcutanées non invasives et les mesures sanglantes invasives (en laboratoire ou avec un dispositif de gaz du sang) peuvent être pertinents, en particulier en cas de valeurs de bilirubine élevées.

a. Détermination de la bilirubine totale dans le sang (BTS)

Le dispositif de « point-of-care » (POCT) avec possibilité de détermination de la bilirubine est largement utilisé dans les services de néonatalogie : il combine la mesure de paramètres vitaux tels gaz sanguins et autres métabolites importants avec un résultat en 1 à 2 minutes. Bien que des études aient montré que la mesure de la bilirubine à l'aide d'un appareil de mesure des gaz sanguins peut être une alternative valable à la mesure en laboratoire²²⁻²⁴, la détermination de la bilirubine est moins précise à des taux $> 250 \mu\text{mol/l}$ et/ou à des taux d'hématocrite élevés.^{25,26} Nous recommandons donc, en cas de valeurs à la limite d'exsanguinotransfusion, de vérifier la valeur dans un laboratoire certifié.

b. Dosage transcutané de la bilirubine (Btc)

L'ictère peut être également évalué à l'aide d'appareils spécifiques de mesure de la Btc en remplacement de la détermination de la BTS mesurée sur un échantillon sanguin.

Cependant, il est important de préciser que cette mesure repose sur un algorithme de calcul basé sur la mesure d'absorption spectrophotométrique d'une zone cutanée. Le niveau d'absorption lumineuse spécifique pour la bilirubine, calculé après correction de l'absorption lumineuse de la mélanine et de l'hémoglobine, est un indicateur de la concentration de bilirubine dans la peau. Cette mesure cutanée est ensuite convertie en une concentration sérique de bilirubine (facteur de conversion). Les méthodes de mesure sont donc complètement différentes, mais les résultats sont finalement comparables.

Le grand avantage de la détermination de la Btc est qu'elle réduit le nombre d'échantillons sanguins et la douleur associée. Cependant, la détermination de la BTS demeure la norme clinique pour l'indication thérapeutique. En raison de la différence possible entre la valeur de Btc et la valeur de BTS, une détermination de BTS doit être effectuée dans le cas de valeurs de Btc inférieures à $50 \mu\text{mol/l}$ en-dessous de la limite de photothérapie ou de valeurs $\geq 250 \mu\text{mol/l}$.^{7, 27-29}

La détermination de la Btc est également fiable chez le prématuré.^{28,30-34} Comme elle a tendance à surestimer la valeur de la BTS chez les nouveau-nés à peau foncée, elle peut également être utilisée chez ces enfants jusqu'à des valeurs de $< 50 \mu\text{mol/l}$ en-dessous de la limite de photothérapie sans encourir le risque de manquer un taux élevé.³⁵⁻³⁷

Même si des études récentes montrent qu'en raison d'une redistribution continue de la bilirubine dans la peau, la mesure de la Btc est fiable dès 8 heures après la fin de la photothérapie,^{38,39} nous recommandons d'utiliser cette méthode seulement à partir de **24 heures après la fin de la photothérapie**, car après cette période la différence entre la mesure transcutanée et sanguine est négligeable.

L'emplacement le plus fiable pour la mesure de la Btc dépend de l'appareil et peut être le front, la région suprasternale ou interscapulaire.⁴⁰⁻⁴² Il est important de se référer à la recommandation du fabricant.

Nous recommandons donc :

- La Btc peut être utilisée chez le nouveau-né avec un âge gestationnel $\geq 32+0$ semaines
- La Btc peut être utilisée dès un âge chronologique de 24h.
- La Btc peut également être utilisée chez les patients à peau foncée.
- Chez les patients avec une valeur de Btc $< 50 \mu\text{mol/l}$ en-dessous de la limite thérapeutique, ou avec une valeur de Btc $\geq 250 \mu\text{mol/l}$, un contrôle de la BTS doit être effectuée afin d'évaluer l'indication au traitement.
- Les indications thérapeutiques sont basées sur les valeurs BTS et non Btc .
- La Btc peut également être utilisée pour évaluer l'évolution de la bilirubine chez les patients après photothérapie, mais au plus tôt après 24 heures

6. Limites de la photothérapie

a. Enfants nés à terme

L'étude déjà mentionnée du SPSU de 2007 à 2011⁴ n'a pas étudié si les nouveau-nés avaient développé des signes cliniques d'EBA ou d'ictère nucléaire. Cependant, d'autres études montrent que les nouveau-nés à $\geq 35+0$ semaines d'aménorrhée avec des valeurs maximales de BTS $<430 \mu\text{mol/l}$ ne présentent aucune altération du développement neurologique s'ils sont traités rapidement avec une photothérapie efficace et/ou une exsanguinotransfusion.²

En raison du manque de nouvelles preuves sur des études contrôlées randomisées concernant les limites de photothérapie, et de notre alignement antérieur sur les directives internationales (comparables : États-Unis, Grande-Bretagne, Australie, Allemagne ou France)^{7,16,18,43,44}, les seuils de traitement chez le nouveau-né à terme sans facteurs de risque sont laissés à $350 \mu\text{mol/l}$ pour la photothérapie et à $430 \mu\text{mol/l}$ pour l'exsanguinotransfusion.

De plus, une courbe ascendante dynamique au cours des premiers jours de vie a fait ses preuves dans le cas d'une toxicité potentiellement plus élevée avec une bilirubine précoce élevée et la présence de facteurs de risque ; cette courbe dynamique est également recommandée par de nombreuses directives nationales.¹¹ Cela signifie que pour les nouveau-nés à terme présentant des facteurs de risque supplémentaires, les seuils de traitement restent à $300 \mu\text{mol/l}$ pour la photothérapie et à $370 \mu\text{mol/l}$ pour l'exsanguinotransfusion.

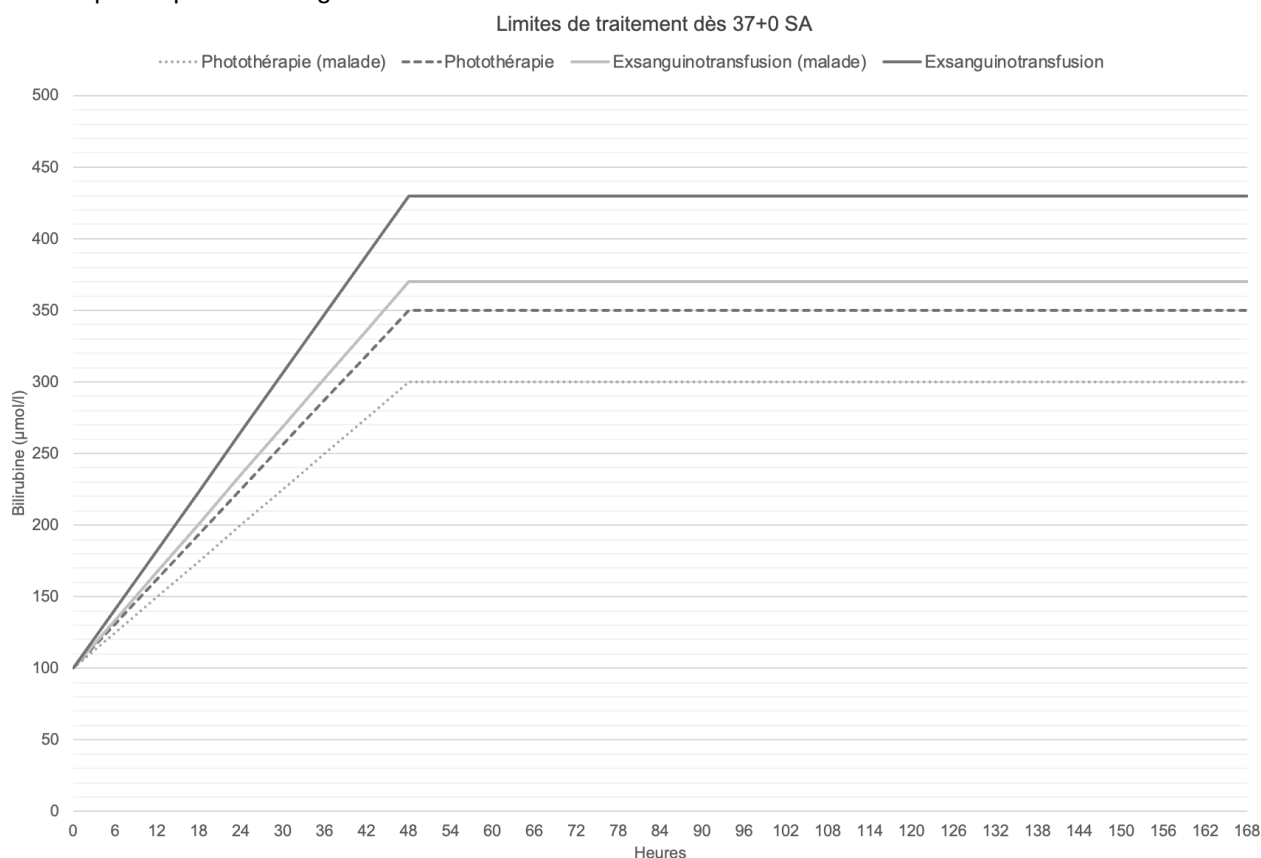


Figure 4 : Seuils de photothérapie et d'exsanguinotransfusion chez les nouveau-nés à terme avec et sans facteurs de risque.

b. Prématurés

En fonction du moment d'apparition de l'ictère et de la région du cerveau exposée, le cerveau immature et en développement du prématuré a une vulnérabilité variable à la toxicité induite par la bilirubine. Les données expérimentales montrent que les neurones et les cellules gliales jeunes et immatures peuvent être endommagés ou apoptotiques même à des niveaux bas de bilirubine non conjuguée.⁴⁵ Les mécanismes cellulaires de réduction de la bilirubine intracellulaire sont encore immatures et doivent d'abord être suffisamment induits. En raison de la plus faible concentration d'albumine, une plus grande quantité de bilirubine libre non conjuguée circule dans le sérum, qui peut potentiellement traverser la barrière hémato-encéphalique, augmentant le risque de toxicité neuronale.

Il a été démontré que des taux élevés de bilirubine non conjuguée au cours des premiers jours de vie entraînent davantage de lésions cérébrales, qui peuvent différer en type, en gravité et en conséquence à long terme, de celles qui surviennent lors d'une exposition ultérieure, par ex. à partir de la deuxième semaine de vie.⁴⁵ Cela suggère une résistance acquise avec l'âge postnatal, soulignant l'importance des limites dynamiques de la photothérapie.⁴⁵

Au cours des dernières années, il a été postulé qu'on a sous-estimé le risque de déficience neurologique due à l'hyperbilirubinémie chez les prématurés^{46,47} Cependant, il manque encore des données solides sur la prévalence de l'hyperbilirubinémie et de l'EBA chez les prématurés malades et ceux en bonne santé. De plus, il n'existe pas encore d'indices prédictifs permettant de définir clairement des orientations thérapeutiques. De nombreuses directives nationales ont créé de nouvelles limites de traitement pour les prématurés, mais par manque de preuves, il n'y a pas de consensus international. Après avoir pesé le pour et le contre, nous avons décidé de calquer nos valeurs limites sur celles des directives NICE de Grande-Bretagne⁷.

Par conséquent, la règle suivante pour déterminer les limites de la photothérapie pour les prématurés ≥ 72 heures s'applique désormais en Suisse :

Indication de la photothérapie chez les prématurés après 72 heures de vie :

Bilirubine totale dans le sang en $\mu\text{mol/l} \geq (\text{âge gestationnel corrigé} - 10) \times 10$

Au cours des trois premiers jours de vie, la photothérapie est initiée à l'aide d'une limite dynamique. Par exemple, la photothérapie est indiquée pour un prématuré à la 27^e semaine de gestation au 4^e jour de vie si la bilirubine est $> 170 \mu\text{mol/l}$. La limite d'exsanguinotransfusion est de $100 \mu\text{mol/l}$ au-dessus de la limite de photothérapie. Des valeurs limites inférieures et une dynamique plus longue (72 heures) permettent de prendre en compte la phase vulnérable de sorte qu'aucune courbe supplémentaire n'est nécessaire pour le prématuré présentant des facteurs de risque. Les valeurs limites sont ajustées à l'âge corrigé après 72 heures, et à partir de 37+0 semaines corrigées, on applique les courbes de traitement pour les enfants nés à terme.

La limite dynamique d'exsanguinotransfusion permet en fait de poser l'indication à une photothérapie intensive et ne sert de marqueur d'une exsanguinotransfusion que s'il n'y a pas de réduction rapide de la bilirubine sérique après la mise en route d'un traitement de photothérapie intensive.

Pour clarifier les nouvelles valeurs limites, les courbes sont représentées graphiquement ci-dessous.
(Courbes avec les AG)

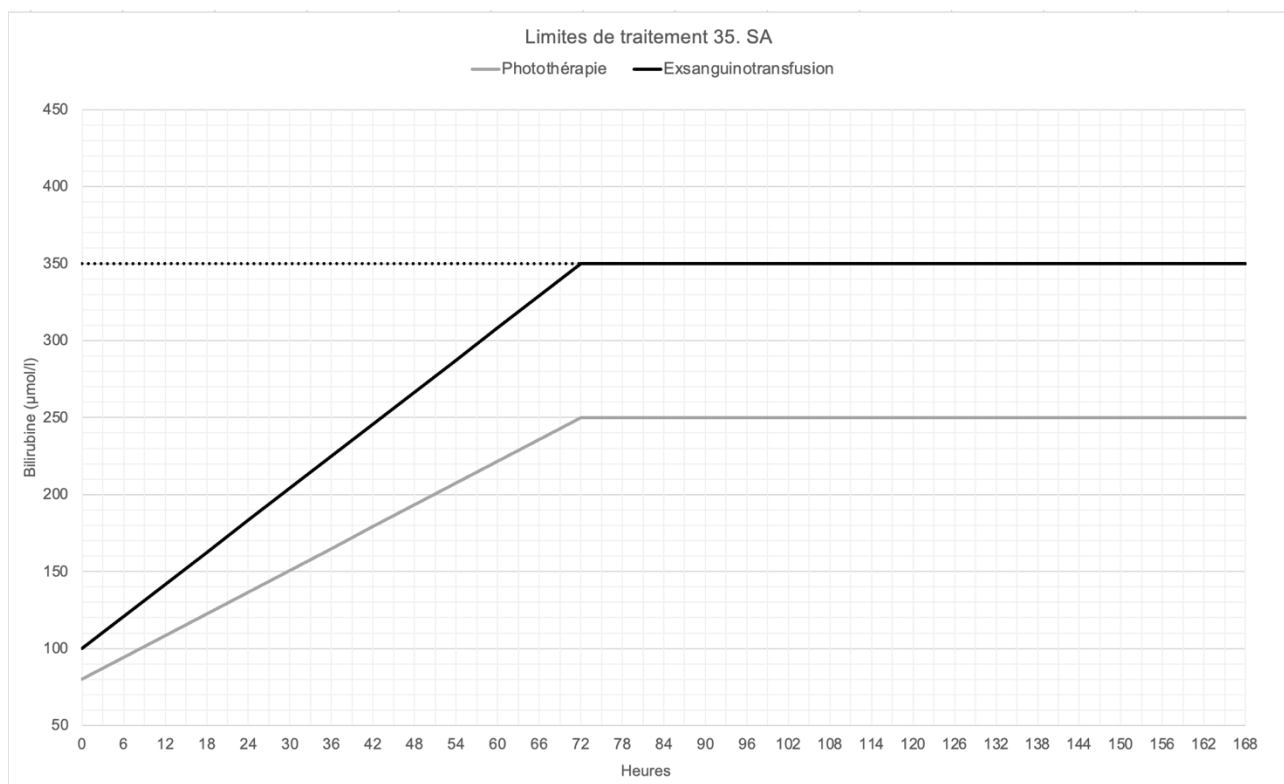


Figure 5 : Limite de photothérapie et d'exsanguinotransfusion chez les prématurés de 35 semaines.



Figure 6 : Limite de photothérapie et d'exsanguinotransfusion chez les prématurés de 36 semaines.

La présence simultanée d'une cholestase rend l'interprétation du taux de BTS plus difficile. Une bilirubine directe normale ou légèrement élevée ne doit généralement pas être soustraite de la BTS, car elle est déjà prise en compte dans les valeurs limites. Cependant, un article actuel de synthèse⁴⁸ montre que l'ictère nucléaire peut survenir en présence d'une cholestase et d'une bilirubine indirecte relativement faibles. Nous recommandons donc qu'en cas de bilirubine directe <50 %, celle-ci ne soit généralement pas déduite, et de même dans la plupart des cas de bilirubine directe >50%. Dans ces rares cas particuliers, les bénéfices et les risques doivent être pesés individuellement par l'équipe soignante.

7. Autres mesures thérapeutiques

a. Apports liquidiens

Les nouveau-nés allaités ont en moyenne des taux de bilirubine légèrement plus élevés que les nouveau-nés nourris au lait maternisé.^{49,50} Une explication pourrait être l'apport liquidien légèrement réduit chez les enfants allaités, avec une déshydratation conséquente.⁵¹ Étant donné que la déshydratation est un facteur aggravant l'hyperbilirubinémie,⁵² un apport hydrique adéquat est important pour prévenir une hyperbilirubinémie grave.

Les recommandations nationales pour l'alimentation des nouveau-nés en bonne santé⁵³ soulignent l'importance de l'allaitement dans la prévention de l'hyperbilirubinémie. Une gestion optimale de l'allaitement avec des repas fréquents, même chez les nouveau-nés exclusivement allaités, réduit le risque d'hyperbilirubinémie importante en réduisant la circulation entéro-hépatique à un stade précoce.⁵⁴ L'allaitement doit donc constamment être soutenu lors de photothérapie.¹ En cas de difficultés d'allaitement passagères, il est possible d'obtenir une quantité de liquide suffisante en ajoutant du lait maternel tiré ou du lait maternisé⁵⁵, sans que la possibilité d'un allaitement exclusif soit ultérieurement compromise par une alimentation complémentaire.⁵⁶

L'hydratation supplémentaire n'est pas indiquée chez les enfants nés à terme bien hydratés.^{57,58} Elle devrait être réservée aux nouveau-nés déshydratés, car ils présentent un risque accru de taux de bilirubine très élevés.^{17,59} La réhydratation orale semble être aussi efficace que la voie intraveineuse⁶⁰ et doit donc être privilégiée.

La supplémentation systématique avec de l'eau, du thé ou de la maltodextrine chez les nouveau-nés allaités ne semble pas interrompre la circulation entéro-hépatique et doit donc être évitée.¹⁶

b. Photothérapie (PT)

La photothérapie est le pilier de la prise en charge du nouveau-né avec un ictère et une hyperbilirubinémie sévère. Une photothérapie efficace réduit le risque d'hyperbilirubinémie plus sévère et le besoin d'exsanguinotransfusion.⁶¹

D'autre part, diverses études basées sur la population indiquent que le risque de développer une néoplasie (en particulier leucémie et tumeurs hématopoïétiques) est légèrement augmenté chez les enfants qui ont reçu une photothérapie en période néonatale.^{62,63}

Bien que cette association ne prouve pas une relation causale, elle souligne qu'aucune thérapie ne doit être effectuée sans une indication claire.

Avec la photothérapie, la bilirubine non conjuguée est convertie en photoisomères hydrosolubles⁶¹, qui sont excrétés dans la bile ou l'urine. De plus, la structure de la bilirubine est modifiée par l'isomérisation de telle sorte qu'elle ne peut plus passer la barrière hémato-encéphalique, ce qui réduit le risque d'EBA/EBC.⁶⁴

Les facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie sont⁶⁵ :

- l'intensité de rayonnement de la source lumineuse ;
- le spectre lumineux (~ 460–490 nm) ;
- la distance de la source lumineuse ;
- la taille de la surface corporelle exposée à la lumière.

Les sources lumineuses suivantes peuvent être utilisées pour la photothérapie ⁶⁶ :

Les tubes fluorescents sont généralement montés sur un panneau avec un réflecteur. Ils produisent de la lumière dans la gamme d'une longueur d'onde de 400 à 520 nm avec une irradiance de 20 à 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. Comme ils perdent progressivement leur résistance, ils doivent être remplacés après 1000 à 2000 heures de fonctionnement. La production de chaleur est un autre problème et nécessite un contrôle régulier de la température du nouveau-né.

Les lampes halogènes sont souvent intégrées dans les incubateurs et produisent une zone de lumière circulaire dans laquelle l'intensité du rayonnement diminue de manière significative de façon centrifuge, ce qui rend difficile l'obtention d'une exposition lumineuse optimale. De plus, le spectre de la gamme de la longueur d'onde est moins étroit, c'est-à-dire moins focalisé sur les longueurs d'onde efficaces qu'avec les autres sources lumineuses.

Les diodes électroluminescentes (LED) sont les sources lumineuses de choix pour les raisons suivantes : (i) le spectre lumineux est concentré dans la région optimale, (ii) elles permettent d'obtenir la réduction initiale la plus efficace de la bilirubine⁶⁷, (iii) l'intensité lumineuse reste constante dans le temps et est maintenue jusqu'à 20 000 heures, (iv) elles nécessitent beaucoup moins d'énergie et sont très robustes.

De récentes études ont montré que la photothérapie avec des LED est plus efficace dans le spectre lumineux de 480 nm^{68,69} et est associée à moins d'effets secondaires.

Cependant, il convient de noter que des intensités de rayonnement allant jusqu'à 60–90 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ peuvent être atteintes, ce qui peut également entraîner une augmentation de la température corporelle.⁷⁰ Par conséquent, un contrôle étroit de la température est également indiqué en cas de photothérapie avec des lampes à LED.

Le matelas lumineux à fibres optiques utilise des fibres optiques flexibles pour transmettre la lumière d'une longueur d'onde de 400 à 550 nm d'une lampe halogène ou de LED bleues au matelas. La photothérapie par fibres optiques est moins puissante que la photothérapie conventionnelle, mais fonctionne bien chez les prématurés.⁷¹ L'avantage de cette forme de thérapie est que le tapis peut être enroulé autour de l'enfant afin qu'il puisse être tenu et allaité pendant la photothérapie. En même temps, une plus grande surface corporelle est traitée et la distance entre la source lumineuse et la surface corporelle est minimale.

Cette thérapie convient en complément dans le cas d'une photothérapie intensive (photothérapie en sandwich combinée¹⁶ avec un tapis sous l'enfant et une lampe supplémentaire en-dessus), pour poursuivre la photothérapie lors d'une exsanguinotransfusion, lors d'un transport ou éventuellement pour une photothérapie à domicile (voir chapitre 7c).

Chez les enfants à terme et les prématurés plus matures, une irradiance $>30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ est souhaitable⁶⁵ ; pour les prématurés avec un poids de naissance $<750 \text{ g}$, il semble conseillé de commencer la photothérapie avec une irradiance plus faible ($>10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) et de l'adapter en fonction de l'évolution de la BTS.

Tous les appareils de photothérapie doivent être régulièrement entretenus conformément aux réglementations de l'OFSP et l'intensité de rayonnement de la source lumineuse doit être contrôlée conformément au protocole du fabricant.

Recommandations pour effectuer une photothérapie standard avec des taux de bilirubine légèrement supérieurs à la limite de la photothérapie, sans ictère précoce, sans hémolyse immunitaire (voir Figure 7)

- Habiller le nouveau-né d'une couche culotte.
- Protection des yeux
- Utiliser une lampe avec une intensité efficace de 20-30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.
- Pour les prématurés avec un poids de naissance <750 g, commencer avec une irradiance de 10-20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.
- Distance entre l'enfant et la source de lumière d'environ 30 cm (sauf pour les tapis lumineux), selon les informations du fabricant
- Changement de position de l'enfant toutes les 2-3 heures ⁷²
- Exposition de la surface maximale du corps ⁶⁵
- Courtes pauses thérapeutiques (maximum 30' toutes les 4 heures) pour l'allaitement (retirer les protections oculaires)
- Surveillance clinique de la température, de la fréquence cardiaque et de la respiration toutes les 4 à 8 heures pendant la photothérapie, mesure quotidienne du poids ¹
- Mesure de la BTS 4 à 6 heures après le début de la photothérapie pour s'assurer que le taux de bilirubine diminue ⁶⁵
- Chez les nouveau-nés à terme ou les prématurés proches du terme, la photothérapie intermittente (12 heures on/off) est aussi efficace que la photothérapie continue⁷³ et peut donc être utilisée si les taux de BTS ne sont pas trop élevés.

Une étude récente⁷⁴ a montré que la photothérapie cyclique (15 à 30 minutes de traitement/heure) comparée à une photothérapie continue peut réduire considérablement la durée totale du traitement chez les prématurés ayant un poids de naissance < 1000g et un pic de BTS pas trop élevé. ⁷⁴

Recommandations pour effectuer une photothérapie intensive avec des taux croissants de bilirubine sous photothérapie standard (voir Figure 7) :

- Elle est définie avec une irradiance d'au moins 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ^{18,75}
- Idéalement photothérapie avec LED (production de chaleur moindre et distance lampe-enfant minimale, selon les indications du constructeur).
- En utilisant plusieurs lampes, ^{76,77} la surface corporelle exposée est plus importante ; il est donc avantageux d'irradier à la fois la surface corporelle dorsale et ventrale en utilisant un tapis lumineux à fibres optiques et des LED.⁷²
- La PT intensive ne doit si possible pas être interrompue et la BTS doit être contrôlée après 2 à 4 heures jusqu'à diminution significative de la bilirubine (voir figure)
- L'utilisation de matériaux réfléchissants tels que du papier d'aluminium ou des tissus blancs sur les parois de l'incubateur permet un rayonnement diffus et augmente l'efficacité.⁷⁸ La PT circonférentielle est encore plus efficace que la PT double face ordinaire ⁷⁹.

Attention : l'isolation thermique par feuille d'aluminium peut dégager de la chaleur => suivi de la température corporelle

À l'approche de la limite d'exsanguinotransfusion :

- Poursuivre la photothérapie intensive.
- Contacter le centre de référence USIN Niveau III.

Si le transfert d'un centre périphérique vers un centre néonatal tertiaire est indiqué, les éléments suivants doivent être pris en compte :

- Début immédiat de la photothérapie intensive dans la clinique référente jusqu'à l'arrivée de l'équipe de transport.

- Le centre effectuant le transport doit poursuivre la photothérapie lors du transfert (par exemple avec un tapis lumineux à fibres optiques), en particulier lorsque la valeur de la BTS se rapproche de la limite d'exsanguinotransfusion.

L'algorithme suivant (Figure 7) donne un aperçu des mesures thérapeutiques à suivre lorsque la limite de photothérapie est dépassée, ainsi que de l'indication de transfert vers un centre tertiaire de néonatalogie :

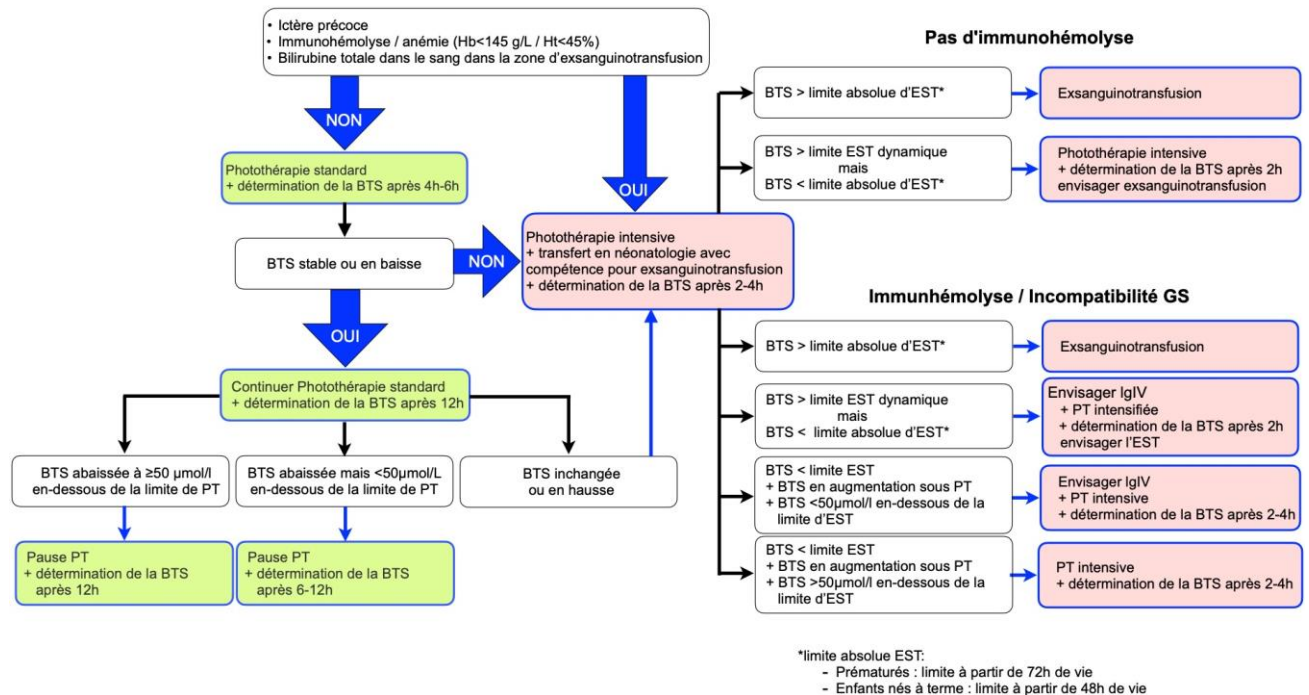


Figure 7 : Algorithme de prise en charge. BTS: bilirubine totale dans le sang, EST : exsanguinotransfusion, PT: photothérapie, Hb: hémoglobine, Ht: hématocrite.

c. La photothérapie à domicile

La première étude comparant l'efficacité et l'innocuité de la photothérapie à domicile par rapport à la photothérapie à l'hôpital a été menée aux États-Unis il y a quatre décennies et publiée en 1984.⁸⁰ Une revue Cochrane de 2014 n'a pas réussi à formuler de recommandations claires en ce qui concerne la photothérapie à domicile en cas d'hyperbilirubinémie non hémolytique du nouveau-né à terme.⁸¹

Chang et al ont analysé rétrospectivement une cohorte de 1385 nouveau-nés à terme ou proches du terme et traités par photothérapie à domicile. Ils ont montré qu'une photothérapie à domicile était faisable et que seule une petite proportion de nouveau-nés nécessitait une hospitalisation secondaire.⁸² Une méta-analyse de moindre envergure a confirmé ces résultats.⁸³

En Suède, une étude randomisée publiée en 2021 est arrivée à la conclusion que la photothérapie à domicile réduit le stress parental par rapport à la photothérapie à l'hôpital et a un effet positif sur le lien parents-enfant.⁸⁴ En Suisse, des cas individuels ont été rapportés dans l'Emmental.⁸⁵

D'un point de vue technique, l'utilisation de la photothérapie à domicile doit être strictement limitée à l'ictère non hémolytique et non associé à une maladie (voir tableaux 1a et 1b).

Selon la dernière étude suédoise, en cas de photothérapie à domicile, il faut garantir le contact quotidien avec les spécialistes responsables (pédiatres, sage-femmes), le suivi avec la famille, ainsi qu'une disponibilité constante des spécialistes.

Des contrôles basés sur des applications, ainsi qu'une surveillance par télémedecine ont été proposés pendant la pandémie de COVID-19 et pour prévenir des infections nosocomiales, mais ceux-ci n'ont pas été bien médiatisés ni sérieusement évalués.⁸⁶

Sur la base des données disponibles, aucune recommandation pour la photothérapie à domicile ne peut être donnée.

d. Thérapie avec des immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

L'administration d'IgIV pour retarder l'hémolyse immunologique provoquée par les anticorps maternels et ainsi ralentir la destruction des érythrocytes de l'enfant recouverts d'anticorps est très controversée. La preuve d'une réduction statistiquement significative du besoin d'exsanguinotransfusion après l'utilisation d'IgIV est limitée par la faible qualité d'études, c'est pourquoi cette thérapie n'est pas soutenue dans une méta-analyse Cochrane publiée récemment.⁸⁷

La mesure semble inefficace, notamment en cas d'incompatibilité Rhésus⁸⁸. Cependant, en cas d'incompatibilité ABO, les IgIV associées à une photothérapie intensive peuvent réduire le besoin d'exsanguinotransfusion et la durée de la photothérapie⁸⁹.

Malgré ce manque de preuves, la plupart des lignes directrices nationales conviennent que

La thérapie par IgIV peut être envisagée si les critères ci-dessous sont remplis : 7,17,18,27,29,44,90

- Immunhémolyse Rhésus ou ABO.
- Augmentation de la BTS à un niveau < 50 µmol/l au-dessous de la limite d'EST malgré une photothérapie intensive.
- Les critères d'exsanguinotransfusion ne sont pas encore remplis.

Les IgIV sont plus efficaces au cours des premières 48 heures de vie et devraient être administrées immédiatement si elles sont indiquées.

Le traitement par IgIV est suggéré à une dose unique de 0,5 à 1 g/kg sur 2 à 4 heures (à arrondir à la taille d'emballage la plus proche dans cette plage) et poursuivi avec une photothérapie intensive. Cette thérapie doit toujours être effectuée dans un centre tertiaire de néonatalogie afin de pouvoir suivre rapidement avec une exsanguinotransfusion si le taux de bilirubine continue d'augmenter.

e. Exsanguinotransfusion

Avec l'introduction de la prophylaxie Rhésus dans les années 1970, on a pu observer une nette diminution du nombre d'exsanguinotransfusion ⁹¹, sans augmentation des complications de l'EBA survenant dans les années suivantes. ⁹²

Récemment, une étude rétrospective avec 1250 nouveau-nés sur une période de 20 ans a analysé les patients ayant eu une exsanguinotransfusion. ⁹³ Il a été démontré que les prématurés d'âge gestationnel ≤ 29 semaines présentaient une mortalité par exsanguinotransfusion significativement plus élevée par rapport aux nouveau-nés à terme.

L'exsanguinotransfusion est la méthode la plus efficace pour éliminer rapidement de la circulation sanguine les érythrocytes chargés d'anticorps destructeurs et la bilirubine non conjuguée. Cette thérapie est utilisée lorsque la photothérapie intensive ne parvient pas à baisser le taux de bilirubine en-dessous des niveaux potentiellement toxiques, ou lorsqu'un nouveau-né a initialement des taux de BTS massivement élevés et des symptômes cliniques d'EBA.

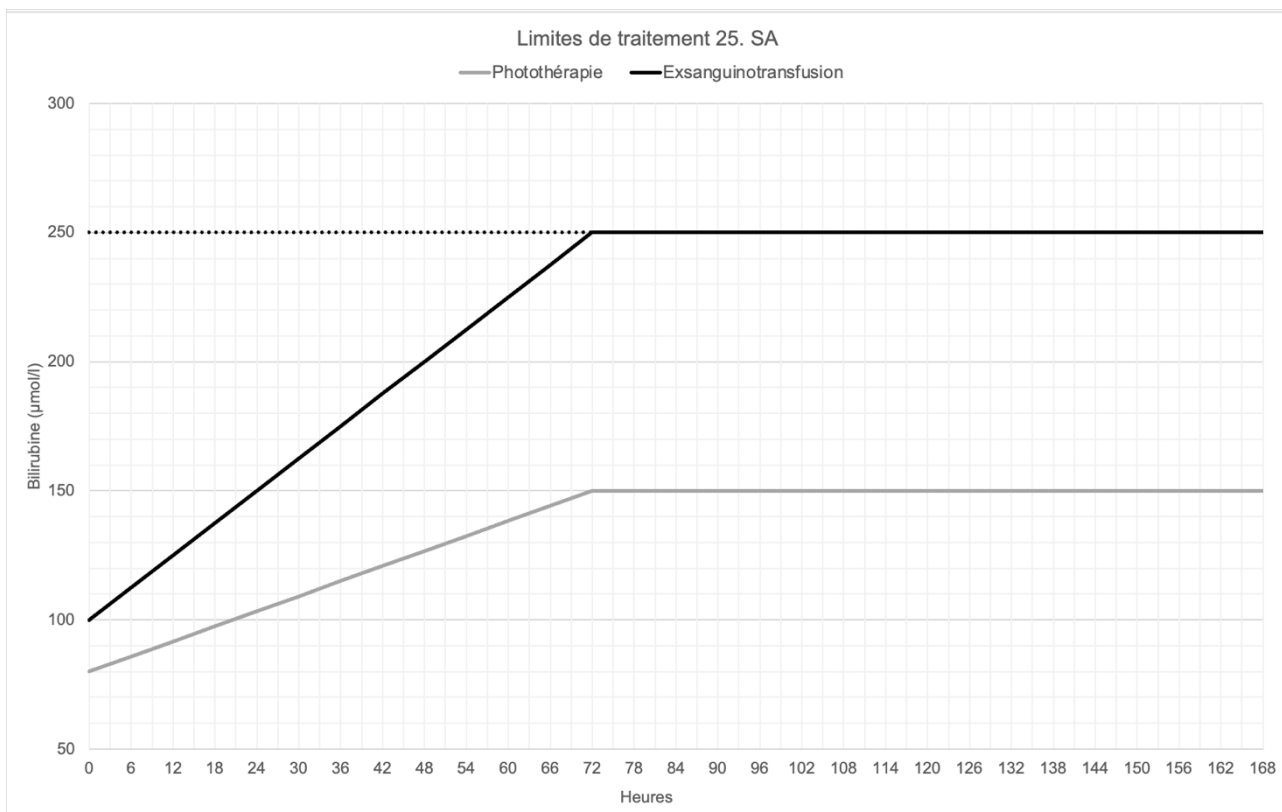
Des études menées dans des pays occidentaux ont montré qu'une photothérapie constante, rapide et intensive peut prévenir l'ictère nucléaire même avec des valeurs maximales allant jusqu'à 510 $\mu\text{mol/l}$; non seulement la valeur absolue de la bilirubine, mais aussi la durée de l'hyperbilirubinémie est responsable du développement de l'EBA/EBC. ^{2,19} En revanche, une exsanguinotransfusion immédiate est recommandée lorsque le nouveau-né présente des signes cliniques d'EBA tels que l'hypertonie musculaire allant jusqu'à l'opisthotonos, la fièvre ou des pleurs aigus. ^{12,16,17} Cela peut déjà être le cas avec des valeurs inférieures à 510 $\mu\text{mol/l}$. En cas d'hémolyse, la sévérité de l'anémie est également un facteur essentiel pour déterminer l'indication à une exsanguinotransfusion.

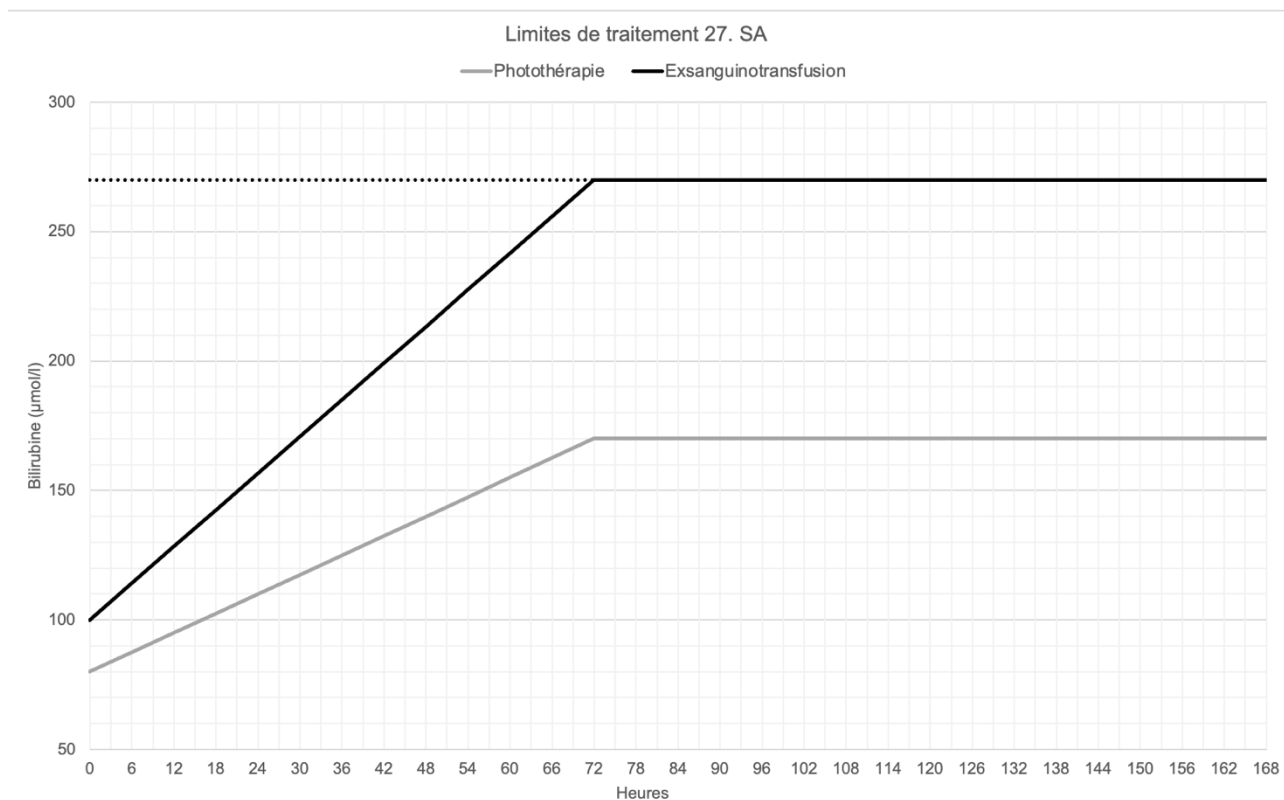
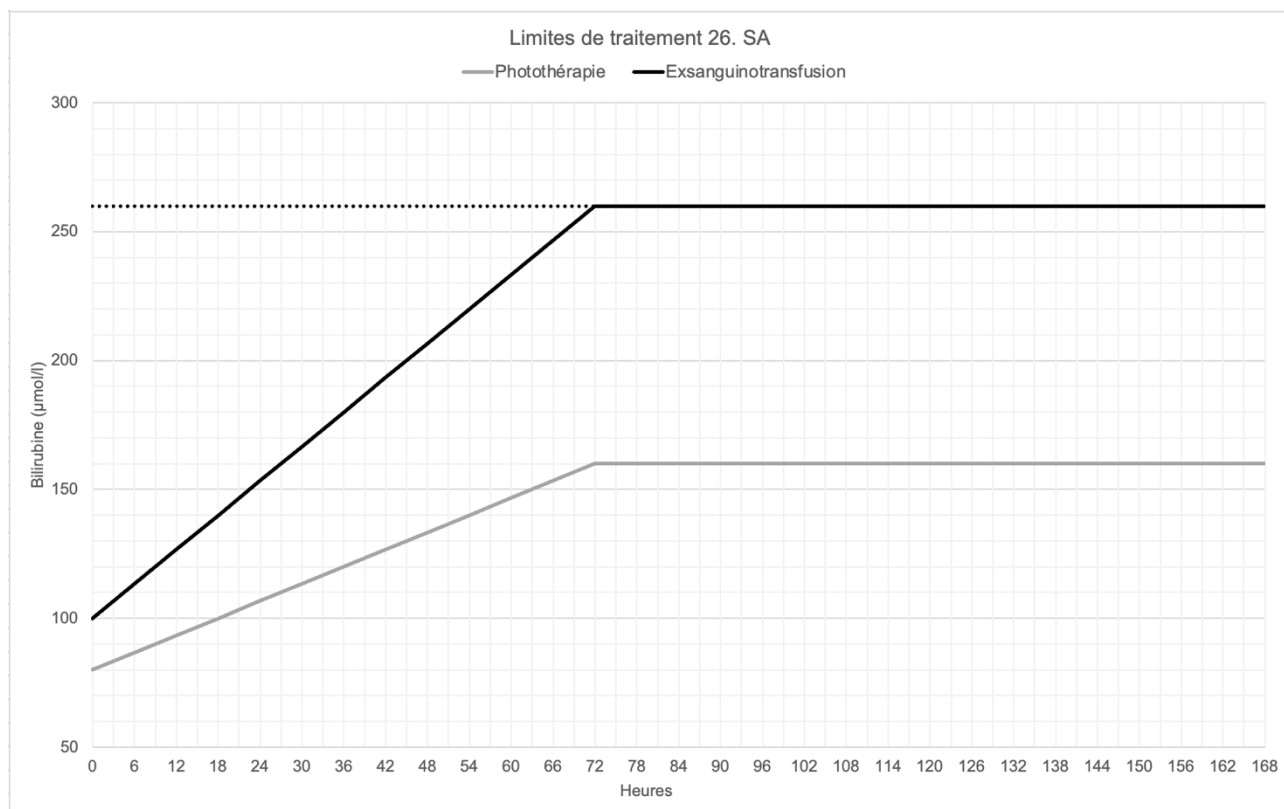
L'efficacité de l'exsanguinotransfusion repose sur les principes suivants :

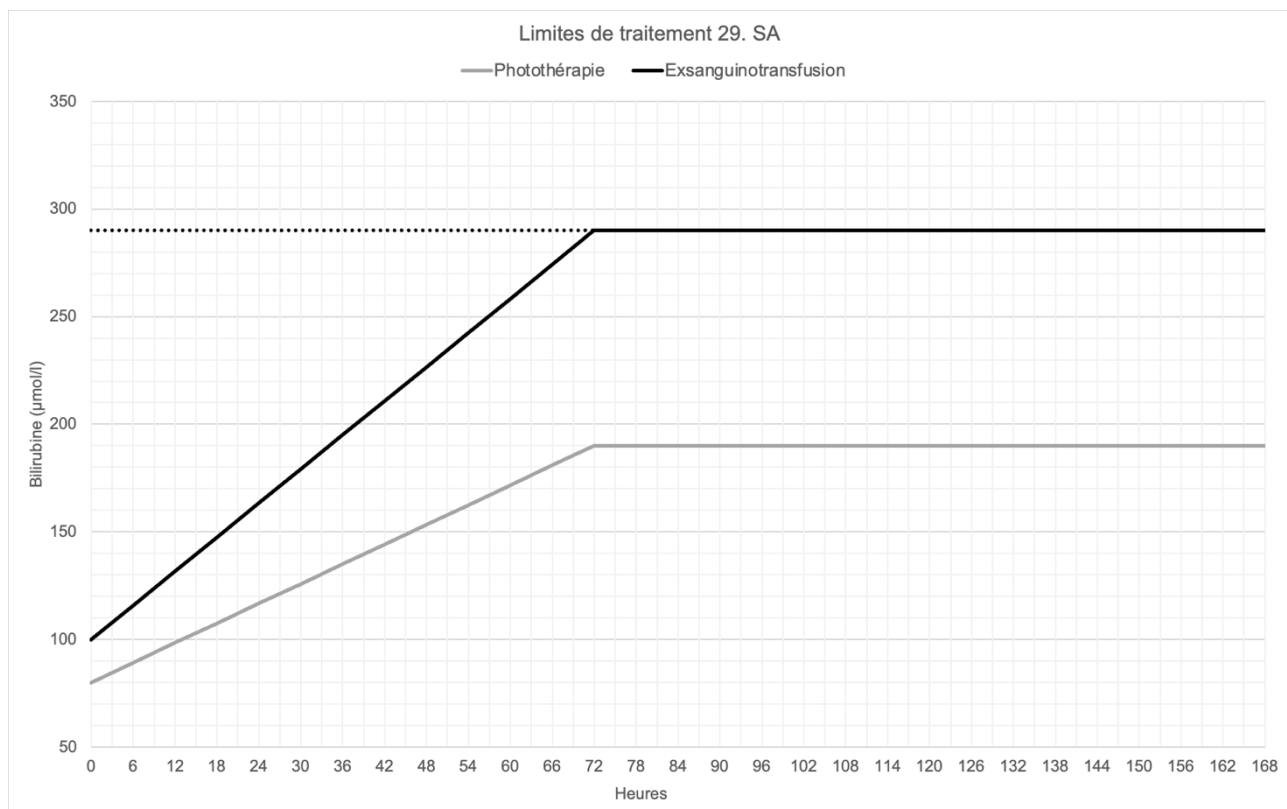
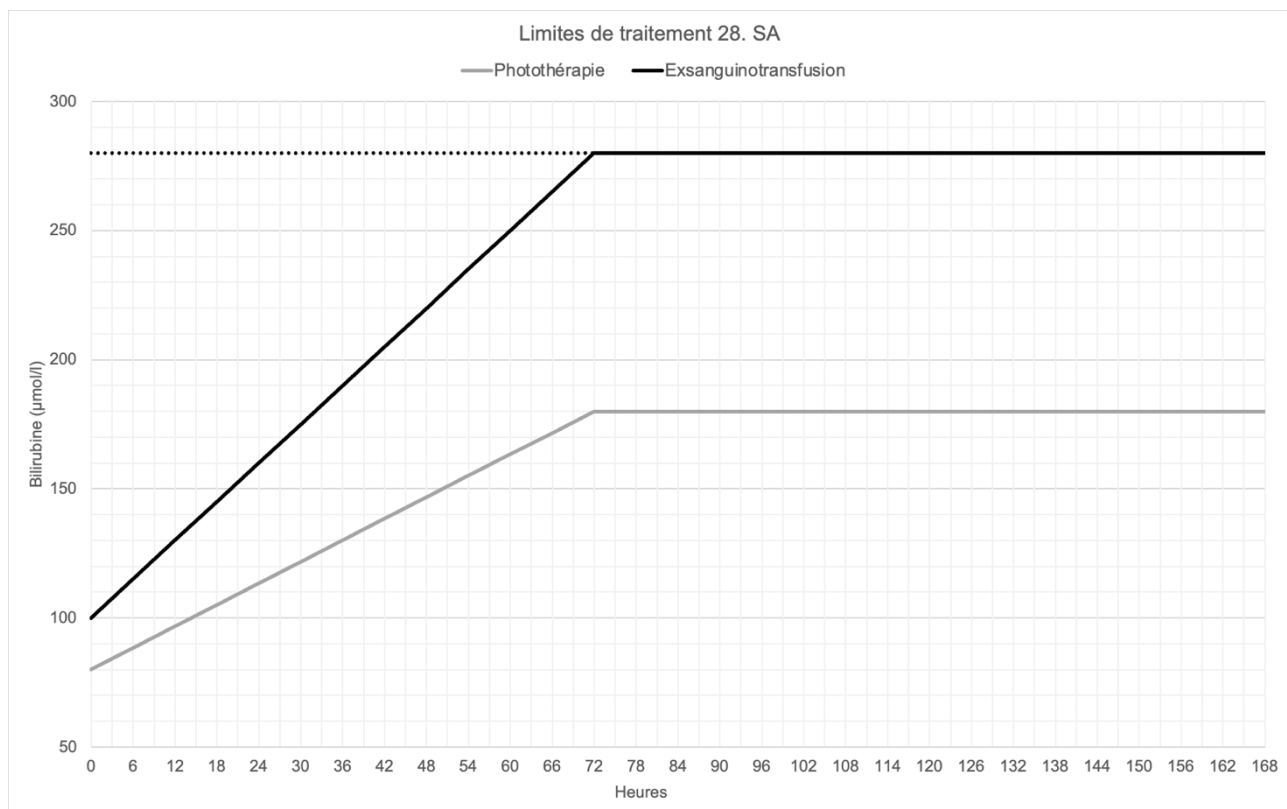
- Élimination des érythrocytes fœtaux chargés d'anticorps et des anticorps maternels libres dans le sang du nouveau-né (généralement en cas d'hémolyse immunologique telle que l'incompatibilité Rhésus ou ABO)
- Correction de l'anémie (en particulier dans l'anémie hémolytique par incompatibilité sanguine ou déficit en G6P-DH)
- Réduction de la bilirubine sérique (quelle qu'en soit la cause).

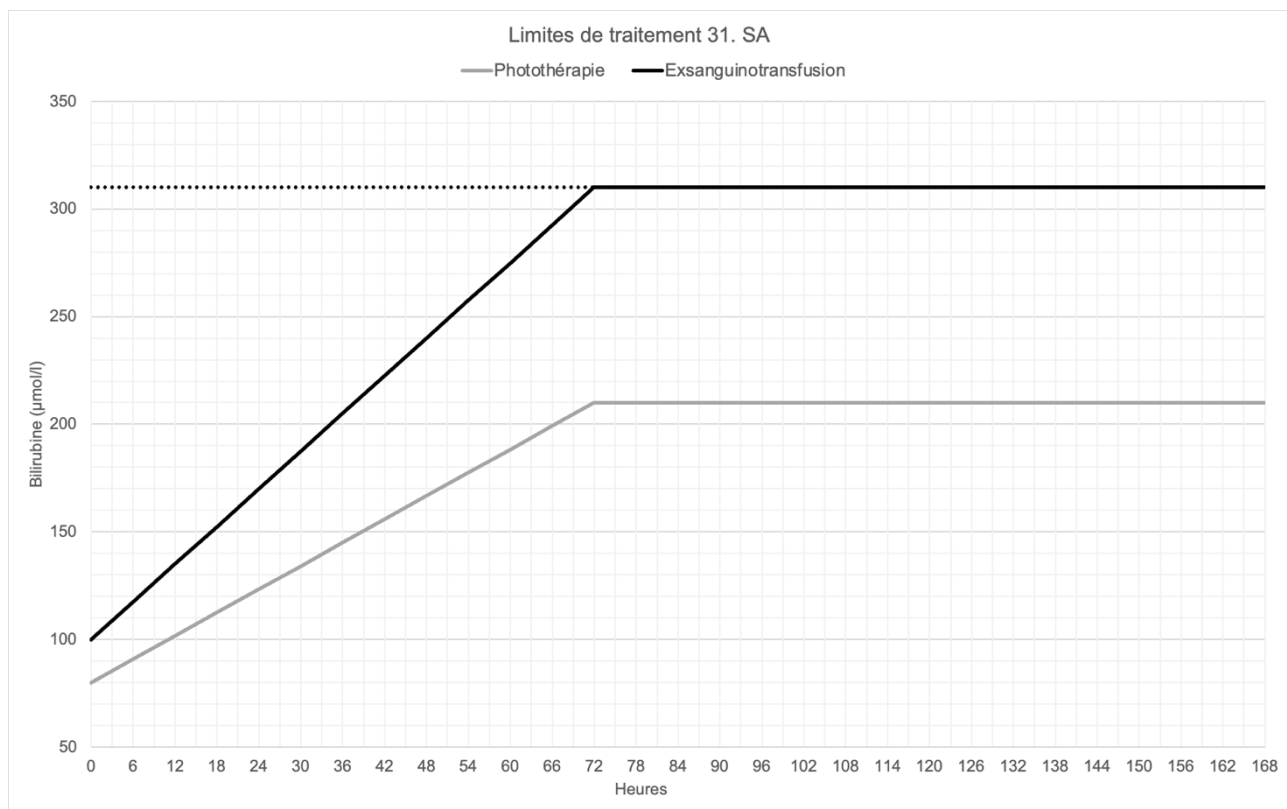
La procédure a des effets secondaires importants, mais doit être effectuée en urgence lorsqu'elle est indiquée ; il est donc important que les protocoles détaillant le processus d'exsanguinotransfusion soient disponibles à l'unité de soins intensifs de néonatalogie. Cette forme de thérapie est considérée comme une mesure médicale intensive et ne peut donc être pratiquée que dans les unités de soins intensifs néonataux ou pédiatriques (cliniques de niveau III).

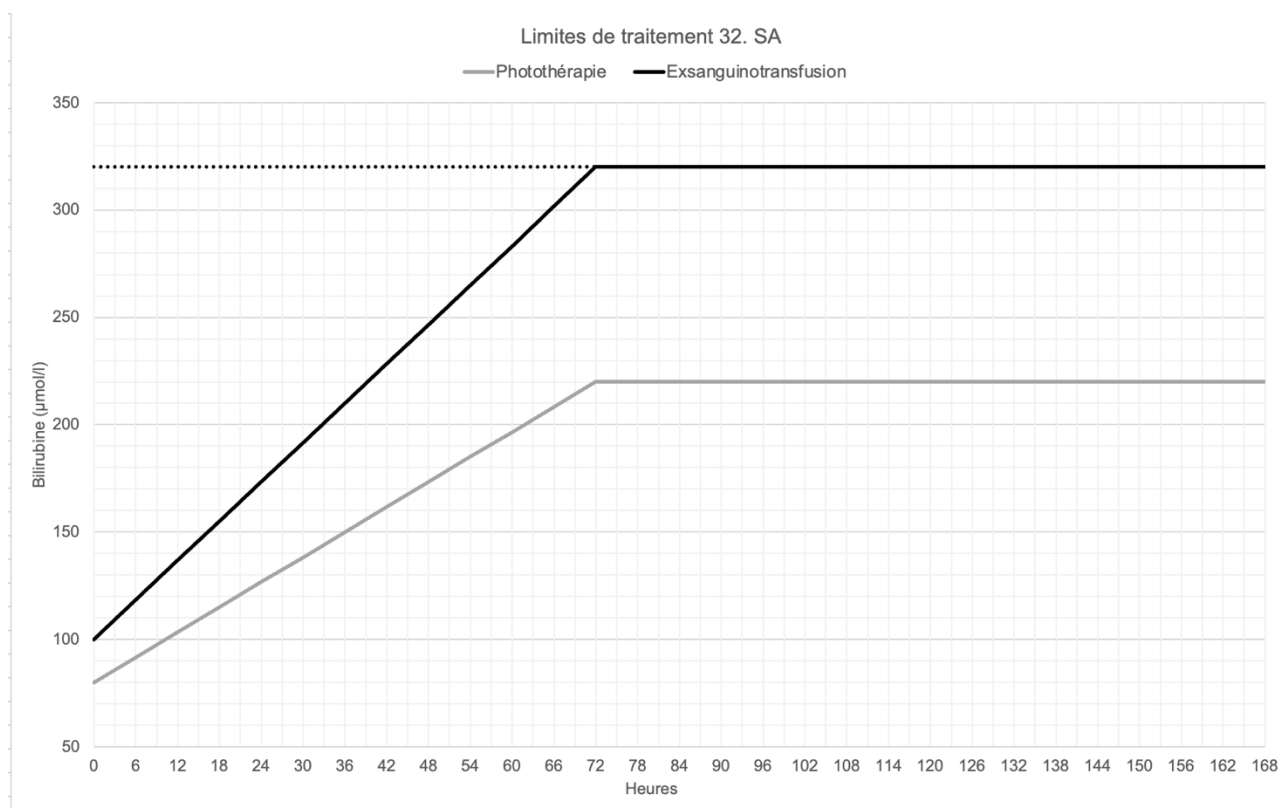
Même si l'exsanguinotransfusion est indiquée, une photothérapie intensive doit être poursuivie. Étant donné que les préparations pour l'exsanguinotransfusion prennent du temps (commande de sang compatible, insertion d'un accès vasculaire adéquat), il est conseillé d'avoir une détermination de la BTS dans un laboratoire certifié immédiatement avant le début de l'exsanguinotransfusion, car - sous photothérapie intensive optimale - la BTS peut descendre au-dessous de la limite d'exsanguinotransfusion. Dans ce cas, il est envisageable de renoncer momentanément à l'exsanguinotransfusion et de prévoir un contrôle de la BTS dans les 2 à 4 heures.

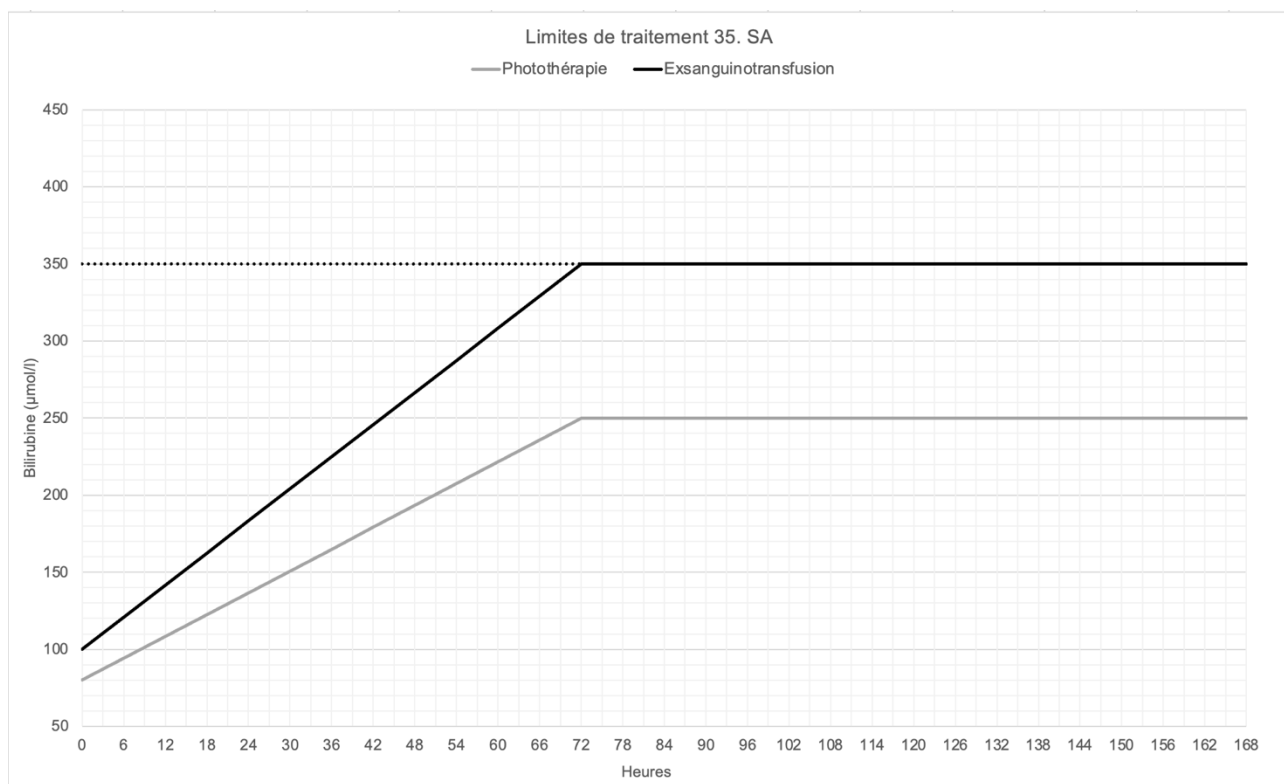
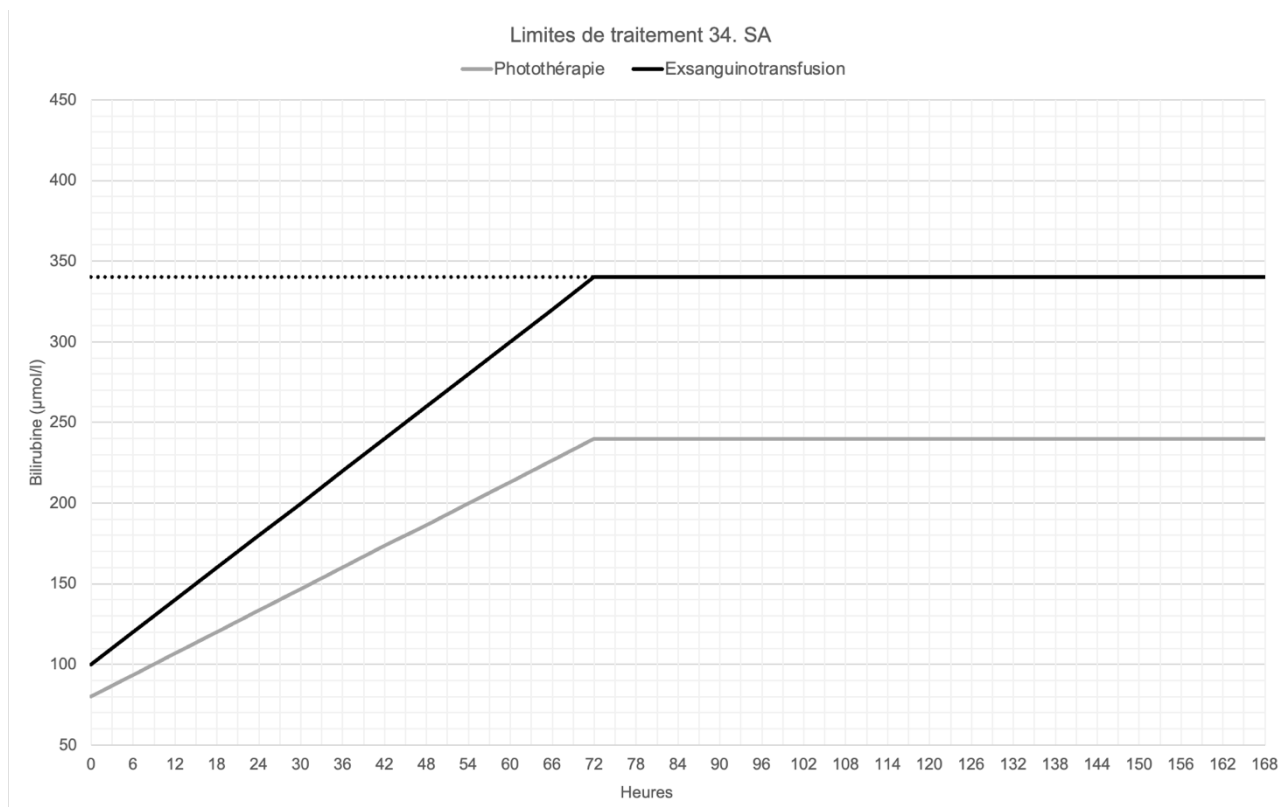


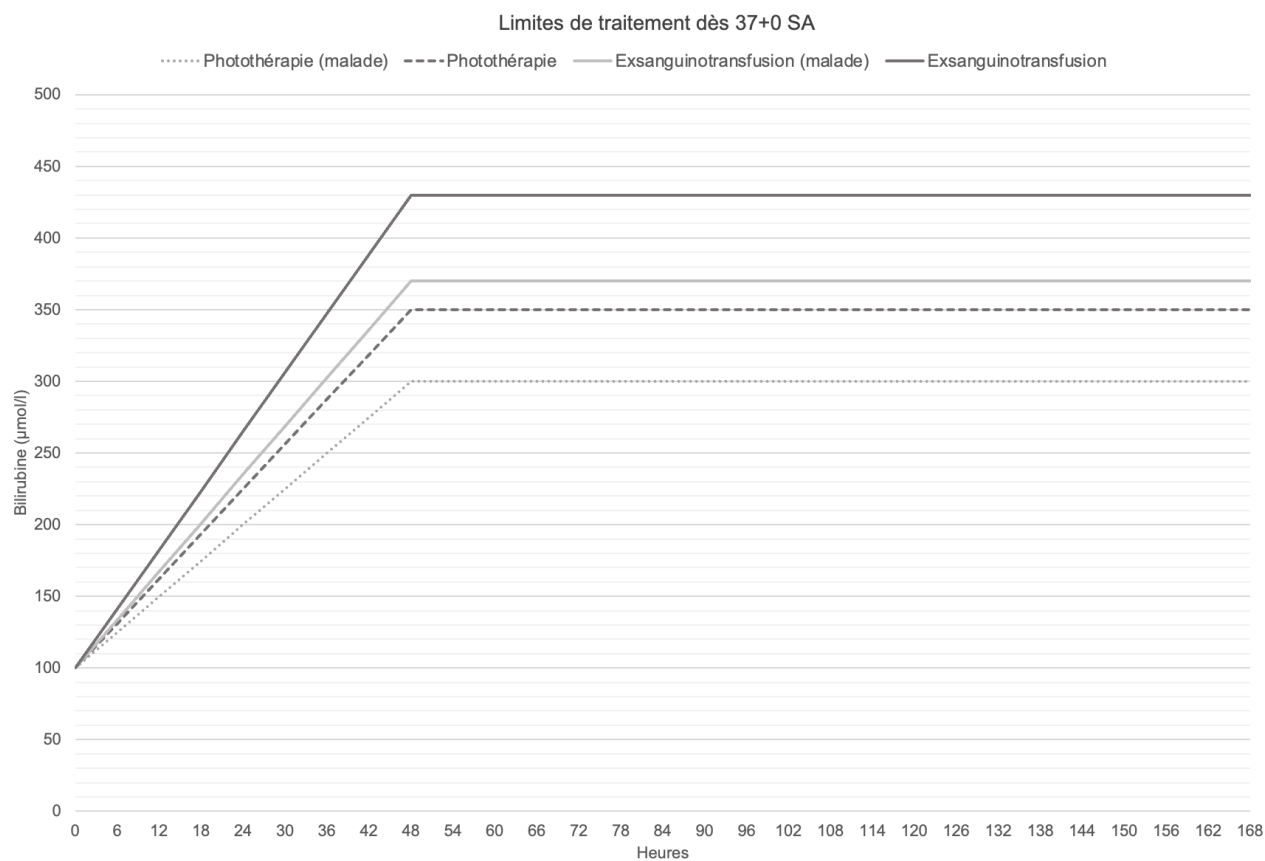
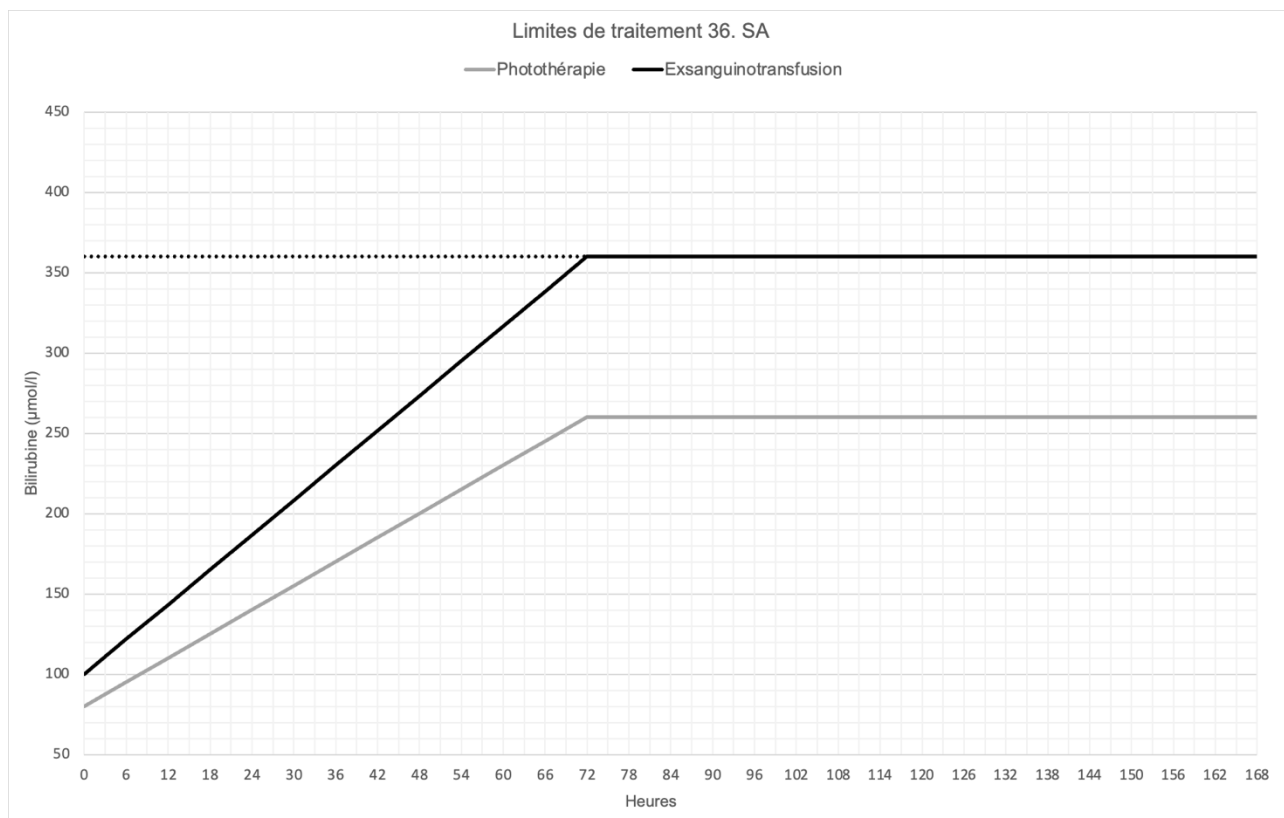












Bibliographie.

1. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Abklärung und Behandlung von ikterischen Neugeborenen ab 35 0/7 Schwangerschaftswochen. *Paediatrica* 2006;3(17):26–9.
2. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, et al. Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *New Engl J Medicine* 2006;354(18):1889–900.
3. Zoubir S, Mieth RA, Berrut S, Roth-Kleiner M, Unit SPS. Incidence of severe hyperbilirubinaemia in Switzerland: a nationwide population-based prospective study. *Archives Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2011;96(4):F310.
4. Roth-Kleiner M, Arlettaz R, Berrut S, Zoubir S. Low Incidence of Severe Hyperbilirubinaemia in Switzerland. Good, but it could be better! Poster presentation, ESPR, 2015, Budapest, Hungary.
5. Hodel M, Crottet SL, Raio L, et al. Empfehlungen zur Anti-D Immunglobulin Gabe in der Schwangerschaft (=Anti-D-Prophylaxe) [Internet]. 2020; Available from: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/68_Empfehlungen_zur_Anti-D_Immunglobulin_Gabe_in_der_Schwangerschaft__Anti-D-Prophylaxe_.pdf
6. Kaplan M, Hammermann C. Neonatal Hyperbilirubinemia. In: Elsevier, editor. *Workbook in Practical Neonatology*. Elsevier; 2020. p. 65–7.
7. Health NCC for W and C. Neonatal Jaundice [Internet]. 2010; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>
8. Ercin S, Coskun Y, Kayas K, Kavas N, Gursoy T. Positive Direct Antiglobulin Test: Is It a Risk Factor for Significant Hyperbilirubinemia in Neonates with ABO Incompatibility? *Am J Perinat* 2021;
9. Mehta R, Petrova A. Direct antiglobulin test in the prediction of hyperbilirubinemia and predischarge bilirubin levels in infants with mother-infant blood type incompatibility. *Pediatrics Neonatol* 2021;62(4):406–11.
10. Hameed NN, ma AMN, Vilms R, Bhutani VK. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Adverse Short-Term Consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology* 2011;100(1):57–63.
11. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars Fetal Neonatal Medicine* 2015;20(1):6–13.
12. Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2016;43(2):297–311.
13. Bhutani VK, Stark AR, Lazzaroni LC, et al. PredischARGE Screening for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Identifies Infants Who Need Phototherapy. *J Pediatrics* 2013;162(3):477-482.e1.
14. Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2010;30(Suppl 1):S6–15.
15. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A Comparison of Alternative Risk-Assessment Strategies for Predicting Significant Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Infants. *Pediatrics* 2008;121(1):e170–9.
16. Berns C, Ramsauer B, Goecke T, Bühner C. Hyperbilirubinämie des Neugeborenen – Diagnostik und Therapie. 2015; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-007l_S2k_Hyperbilirubinaemie_Neugeborenen_Diagnostik_Therapie_2015-08-verlaengert.pdf
17. Barrington KJ, Sankaran K. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks of gestation). *Paediatr Child Health* 2007;12(5):401–7.
18. Hyperbilirubinemia S on. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297–316.
19. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015. *J Perinatol* 2020;40(2):194–202.

20. Bahr TM, Henry E, Christensen RD, Minton SD, Bhutani VK. A New Hour-Specific Serum Bilirubin Nomogram for Neonates ≥ 35 Weeks of Gestation. *J Pediatrics* 2021 Sep;236:28-33.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.039. Epub 2021 May 21. PMID: 34023346
21. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive Ability of a PredischARGE Hour-specific Serum Bilirubin for Subsequent Significant Hyperbilirubinemia in Healthy Term and Near-term Newborns. *Pediatrics* 1999;103(1):6–14.
22. Mielsch C, Zimmermann A, Wagner D, Matthes B, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-care determination of neonatal bilirubin with the blood gas analyzer RapidLab 1265. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(10):1455–61.
23. Nambara T, Katayama Y, Enomoto M, et al. Reliability of Total Bilirubin Measurements in Whole Blood from Preterm Neonates Using a Blood Gas Analyzer. *Clin Lab* 2016;62(11/2016):2285–9.
24. Choi H, Corder W, Tefera E, Abubakar K. Comparison of Point-of-Care versus Central Laboratory Testing of Electrolytes, Hemoglobin, and Bilirubin in Neonates. *Am J Perinat* 2021; *Am J Perinatol*. 2021 Mar 23. doi: 10.1055/s-0041-1726125.
25. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin Measurement for Neonates: Comparison of 9 Frequently Used Methods. *Pediatrics* 2006;117(4):1174–83.
26. Acar E, Hunc F, Kum T, Eraldemir FC, Kir HM, Baydemir C. Comparison of Total Bilirubin Values Measured with ABL 735 Blood Gas Analyzer and Roche Cobas C8000 Chemistry Analyzer in Age-Segregated Pediatric Patients. *Rev Romana Med Lab* 2019;27(2):137–45.
27. Bratlid D, Nakstad B, Hansen T. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* 2011;100(4):499–505.
28. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013;132(5):871–81.
29. Sánchez-Gabriel MDS-R, Castellanos JLL, Fernández IB, et al. Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Anales De Pediatría Engl Ed* 2017;87(5):294.e1-294.e8.
30. Cucuy M, Juster-Reicher A, Flidel O, Shinwell E. Correlation between transcutaneous and serum bilirubin in preterm infants before, during, and after phototherapy. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;31(10):1–11.
31. Rubio A, Epiard C, Gebus M, et al. Diagnosis Accuracy of Transcutaneous Bilirubinometry in Very Preterm Newborns. *Neonatology* 2016;111(1):1–7.
32. Luca DD, Dell'Orto V. Patched Skin Bilirubin Assay to Monitor Neonates Born Extremely Preterm Undergoing Phototherapy. *J Pediatrics* 2017;188:122–7.
33. Schmidt ET, Wheeler CA, Jackson GL, Engle WD. Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. *J Perinatol* 2009;29(8):564–9.
34. Weber J, Vadasz-Chates N, Wade C, Micetic B, Gerkin R, Rao S. Transcutaneous Bilirubin Monitoring in Preterm Infants of 23 to 34 Weeks' Gestation. *Am J Perinat* 2021; *Am J Perinatol*. 2021 Jun 14. doi: 10.1055/s-0041-1731277.
35. Afanetti M, Trolli SE dit, Yousef N, Jrad I, Mokhtari M. Transcutaneous bilirubinometry is not influenced by term or skin color in neonates. *Early Hum Dev* 2014;90(8):417–20.
36. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Discrepancies Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements. *Pediatrics* 2015;135(2):224–31.
37. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics* 2016;138(3):e20160907.
38. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. Transcutaneous Bilirubin After Phototherapy in Term and Preterm Infants. *Pediatrics* 2014;134(5):e1324–9.
39. Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Rozin I, Shinwell ES. Correlation of transcutaneous bilirubinometry (TcB) and total serum bilirubin (TsB) levels after phototherapy. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2014;28(11):1329–31.
40. Shabuj MH, Hossain J, Dey S. Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;32(5):1–11.
41. Yaser A, Tooke L, Rhoda N. Interscapular site for transcutaneous bilirubin measurement in preterm infants: a better and safer screening site. *J Perinatol* 2014;34(3):209–12.

42. Agrawal G, Garg K, Sitaraman S, Sarna A. Comparison of Diagnostic Accuracy of Different Sites for Transcutaneous Bilirubin Measurement in Early Preterm Infants. *Indian J Pediatrics* 2019;86(1):32–7.
43. Guidelines QC. Neonatal jaundice [Internet]. 2019; Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf
44. Cortey A, Renesme L, Raignoux J, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. *Recommandations pour la pratique clinique. Archives De Pédiatrie* 2017;24(2):192–203.
45. Brites D. The Evolving Landscape of Neurotoxicity by Unconjugated Bilirubin: Role of Glial Cells and Inflammation. *Front Pharmacol* 2012;3:88.
46. Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. *Clin Perinatol* 2016;43(2):215–32.
47. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32(9):660–4.
48. Watchko JF, Maisels MJ. Management of severe hyperbilirubinemia in the cholestatic neonate: a review and an approach. *J Perinatol* 2022;1–7.
49. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986;78(5):837–43.
50. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1):730–3.
51. Kenaley KM, Greenspan J, Aghai ZH. Exclusive breast feeding and dehydration fever in newborns during the first days of life. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2018;33(4):1–5.
52. Chang R-J, Chou H-C, Chang Y-H, et al. Weight Loss Percentage Prediction of Subsequent Neonatal Hyperbilirubinemia in Exclusively Breastfed Neonates. *Pediatrics Neonatol* 2012;53(1):41–4.
53. Fischer-Fumeaux CJ, Braegger CP, Labrusse C de, et al. Feeding of the healthy neonate.pdf [Internet]. 2021; Available from: https://www.neonet.ch/application/files/5216/3801/8211/Feeding_of_the_healthy_neonate.pdf
54. Chen Y, Yeh T, Chen C. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int* 2015;57(6):1121–5.
55. Gourley GR, Li Z, Kremer BL, Kosorok MR. A Controlled, Randomized, Double-Blind Trial of Prophylaxis Against Jaundice Among Breastfed Newborns. *Pediatrics* 2005;116(2):385–91.
56. Flaherman VJ, Aby J, Burgos AE, Lee KA, Cabana MD, Newman TB. Effect of Early Limited Formula on Duration and Exclusivity of Breastfeeding in At-Risk Infants: An RCT. *Pediatrics* 2013;131(6):1059–65.
57. Goyal P, Mehta A, Kaur J, Jain S, Guglani V, Chawla D. Fluid supplementation in management of neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *J Maternal-fetal Neonatal Medicine* 2017;31(20):1–17.
58. Carvalho MD, Lopes JMA. Fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2006;149(4):580–1.
59. Mehta S, Kumar P, Narang A. A Randomized Controlled Trial of Fluid Supplementation in Term Neonates With Severe Hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2005;147(6):781–5.
60. Boo N, Lee H. Randomized controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child H* 2002;38(2):151–5.
61. Maisels MJ, Kring EA, Klarr J. Comparison of the Efficacy of Two Fiberoptic Phototherapy Blankets 1064. *Pediatr Res* 1998;43(Suppl 4):183–183.
62. Bugaiski-Shaked A, Shany E, Mesner O, Sergienko R, Wainstock T. The Association between Neonatal Phototherapy Exposure and Childhood Neoplasm. *J Pediatrics* 2022; *J Pediatr*. 2022 Feb 1;S0022-3476(22)00077-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.01.046.
63. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *Pediatrics* 2016;137(6):e20151353.
64. Hansen TWR. Biology of Bilirubin Photoisomers. *Clin Perinatol* 2016;43(2):277–90.

65. Bhutani VK, Newborn C on F and. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2011;128(4):e1046–52.
66. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol* 2020;40(2):180–93.
67. Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013;33(2):126–33.
68. Ebbesen F, Rodrigo-Domingo M, Moeller AM, Vreman HJ, Donneborg ML. Effect of blue LED phototherapy centered at 478 nm versus 459 nm in hyperbilirubinemic neonates: a randomized study. *Pediatr Res* 2021;89(3):598–603.
69. Ebbesen F, Vandborg PK, Donneborg ML. The effectiveness of phototherapy using blue-green light for neonatal hyperbilirubinemia – Danish clinical trials. *Semin Perinatol* 2021;45(1):151358.
70. Aydemir O, Soysaldı E, Kale Y, Kavurt S, Bas AY, Demirel N. Body Temperature Changes of Newborns Under Fluorescent Versus LED Phototherapy. *Indian J Pediatrics* 2014;81(8):751–4.
71. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Db Syst Rev* 2001;(1).
72. Balasundaram P, Nafday S. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: Management of Neonatal Hyperbilirubinemia-Has Much Changed? *J Pediatrics* 2002;140(4):431.
73. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandragu H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2015;174(2):177–81.
74. Arnold C, Tyson JE, Pedroza C, et al. Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Jama Pediatr* 2020;174(7):649–56.
75. Zhang M, Tang J, He Y, et al. Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *Bmj Open* 2021;11(1):e040182.
76. Donneborg ML, Vandborg PK, Hansen BM, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Double versus single intensive phototherapy with LEDs in treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2018;38(2):154–8.
77. Nizam MA, Alvi AS, Hamdani MM, Lalani AS, Sibtain SA, Bhangar NA. Efficacy of double versus single phototherapy in treatment of neonatal jaundice: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2020;179(6):865–74.
78. Rostenberghe HV, Ho JJ, Lim CH, Hamid IJA. Use of reflective materials during phototherapy for newborn infants with unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Db Syst Rev* 2020;7(7):CD012011.
79. Yang F, Liu Y, Zheng F, Yao Q, Mo W. Efficacy of Circumferential Intensive Phototherapy in Treating Neonatal Hyperbilirubinemia: A Pilot Study. *Am J Perinat* . 2022 Mar;39(4):425-428. doi: 10.1055/s-0040-1717069. Epub 2020 Sep 19.
80. Slater L, Brewer M. Home Versus Hospital Phototherapy for Term Infants with Hyperbilirubinemia: A Comparative Study. *Pediatrics* 1984;(73):515–9.
81. Malwade US, Jardine LA. Home- versus hospital-based phototherapy for the treatment of non-haemolytic jaundice in infants at more than 37 weeks' gestation. *Cochrane Db Syst Rev* 2014;6(6):CD010212.
82. Chang PW, Waite WM. Evaluation of Home Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Pediatrics* 2020;220:80–5.
83. Chu L, Qiao J, Xu C. Home-Based Phototherapy Versus Hospital-Based Phototherapy for Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pediatr* 2020;59(6):588–95.
84. Pettersson M, Eriksson M, Odling A, Ohlin A. Home phototherapy of term neonates improves parental bonding and stress: Findings from a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*. 2022 Apr;111(4):760-766. doi: 10.1111/apa.16231. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34932853
85. Teller J, Nelle M. Neugeborenenikterus und Heimfototherapie. *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatol* 2008;212(S 1).
86. Joshi S, Lawrence I, Benroy B, Suresh T. Telemedicine as a way forward in Neonatal Jaundice due to the COVID-19 Pandemic. *Clin Exp Pediatrics* 2022 Feb 7. doi: 10.3345/cep.2021.01235.

87. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, Haas M de, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Db Syst Rev* 2018;3(3):CD003313.
88. Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Rath MEA, et al. Intravenous Immunoglobulin in Neonates With Rhesus Hemolytic Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680–6.
89. Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. Efficacité et tolérance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie néonatale par incompatibilité ABO. *Métabolisme*. *Archives De Pédiatrie* 2014;21(9):976–83.
90. Romagnoli C, Barone G, Pratesi S, et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinaemia of newborn infants $\geq$ 35 weeks' gestational age. *Ital J Pediatr* 2014;40(1):11.
91. Lucey J. Changing Concepts Regarding Exchange Transfusions and Neonatal Jaundice. *Clin Obstet Gynecol* 1971;14(2):586.
92. Steiner LA, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Gallagher PG. A Decline in the Frequency of Neonatal Exchange Transfusions and Its Effect on Exchange-Related Morbidity and Mortality. *Pediatrics* 2007;120(1):27–32.
93. Wolf MF, Childers J, Gray KD, et al. Exchange transfusion safety and outcomes in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2020;40(10):1506–12.