

Diagnostic et prise en charge de l'hyperbilirubinémie (à partir de 35 semaines d'âge gestationnel)

*Professeur Oreste Battisti, Chargé de Cours, Faculté de Médecine, Université de Liège,
Docteurs Kindja Nyamugabo et Evangeli Gkiougki, pédiatres Chefs de Clinique, Service
universitaire (Professeur Marie-Christine Seghaye, CHU de Liège.*

A. Définitions

Ictère ou jaunisse : coloration jaune de la peau, des conjonctives et des muqueuses due à l'élévation de la bilirubine sanguine.

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

Encéphalopathie bilirubinémique aiguë : En présence d'hyperbilirubinémie grave, syndrome clinique de léthargie, d'hypotonie et de mauvaise succion, qui peut se détériorer en hypertonie (avec opisthotonos et rétrocolis) accompagnée d'un pleur aigu et de fièvre, et finir par provoquer des convulsions et un coma.

Encéphalopathie bilirubinémique chronique: Séquelles cliniques de l'encéphalopathie aiguë accompagnée d'une infirmité motrice cérébrale athétosique avec ou sans convulsions, d'un retard de développement, d'une perte auditive, d'atteintes oculomotrices, de dysplasie de l'émail dentaire et de retard intellectuel.

Hyperbilirubinémie importante : Concentration de bilirubine sérique totale (BST) supérieure à 20 mg/dL en tout temps pendant les 28 premiers jours de vie.

Hyperbilirubinémie grave: Concentration de BST supérieure à 25 mg/dL pendant les 28 premiers jours de vie.

B. Importance du problème :

Epidémiologie, facteurs de risque et facteurs étiologiques, Retentissement

Données épidémiologiques

60 % des nouveau-nés à terme font un ictère ou une jaunisse, 2 % atteignent une concentration de BST supérieure à 20 mg/dL. L'encéphalopathie aiguë ne se manifeste pas chez les nourrissons à terme dont la concentration de BST demeure sous 20 mg/dL, et elle est très rare si la concentration de BST de pointe ne dépasse pas 26 mg/dL. Au-dessus de ce taux, le risque de toxicité augmente progressivement. Même si BST dépasse 29 mg/dL, certains nourrissons échappent à l'encéphalopathie. On ne connaît pas toutes les raisons de cette variabilité de la susceptibilité à l'encéphalopathie, mais la déshydratation, l'hyperosmolarité, la détresse respiratoire, l'anasarque, la prématurité, l'acidose, l'hypoalbuminémie, l'hypoxie et les convulsions augmenteraient le risque d'encéphalopathie aiguë en présence d'hyperbilirubinémie importante ou grave. Il manque toutefois de données probantes fiables pour confirmer ces associations. Certains nourrissons atteints d'hyperbilirubinémie grave souffrent de sepsis, mais le sepsis et l'hyperbilirubinémie sont classées pendant la période néonatale, et le sepsis semble rare chez le nourrisson atteint d'hyperbilirubinémie grave qui semble en bonne santé.

Des degrés moindres d'hyperbilirubinémie, ne donnant pas lieu à une encéphalopathie aiguë clinique, pourraient également être neurotoxiques et provoquer des complications moins graves à long terme. Ce postulat demeure controversé, mais s'il existe des concentrations de bilirubine qui peuvent susciter une atteinte cérébrale discrète, on n'en connaît pas définitivement les seuils. On ne connaît pas vraiment l'incidence d'encéphalopathie aiguë, mais on en observe toujours des cas. L'incidence des hyperbilirubinémies grave ou importante peut être estimée à environ quatre cas pour 10 000 naissances vivantes, celle d'une forme aiguë à environ 1/10 000 naissances vivantes, soit

une incidence similaire à celle de la phénylcétonurie, celle d'une forme chronique à environ un cas pour 50 000 naissances.

Facteurs de risque

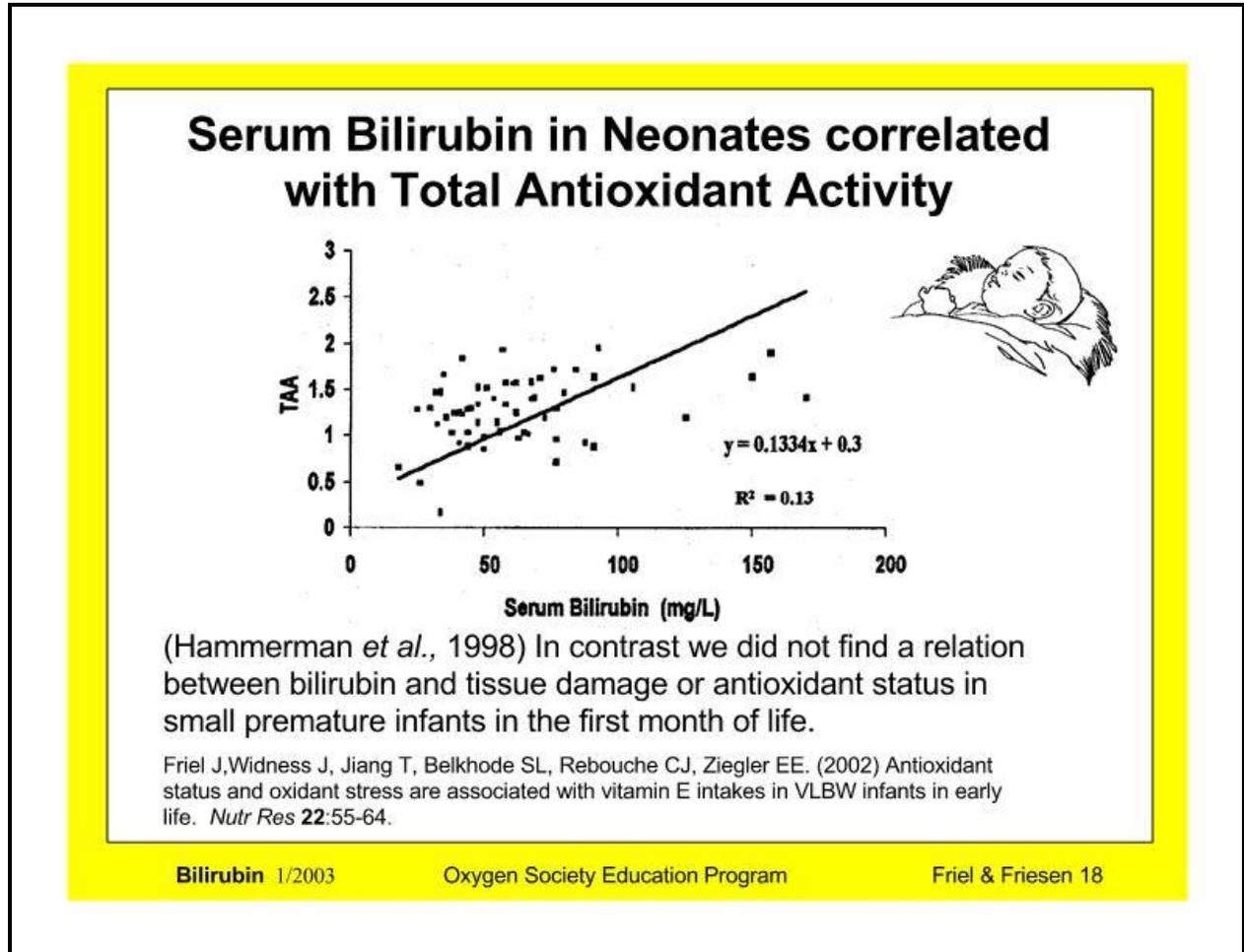
L'encéphalopathie bilirubinémique aiguë a historiquement été décrite chez des nourrissons atteints d'une maladie hémolytique Rh, cette étiologie est devenue rare. On a repéré plusieurs facteurs de risque d'apparition d'hyperbilirubinémie grave chez le nouveau-né. Ces facteurs de risque sont tous courants, et le risque attribuable à chacun est donc très faible. Ils sont d'un usage limité pour orienter la surveillance, l'exploration ou le traitement, mais peuvent être utiles en association avec une analyse extrapolée de la BST. Il faut également souligner que même si de nombreuses études ont démontré une augmentation du risque d'hyperbilirubinémie grave avec l'allaitement, d'autres études ont révélé que l'allaitement exclusif était relié à une diminution de l'incidence d'hyperbilirubinémie.

Retentissement :

L'hyperbilirubinémie forme non-conjugée (BSNC) a un rôle physiologique

Durant la vie intra-utérine, bien que ses exigences métaboliques soient élevées, le fœtus vit dans un environnement ayant une paO_2 aux alentours de 30 mmHg (ce qui équivaut à la paO_2 d'un individu à 8500 m d'altitude). Pour pallier à cet état, le fœtus possède une hémoglobine fœtale qui est très performante dans ce type de situation. Pour pallier à ses besoins métaboliques oxygénodépendants, à côté de cette hémoglobine performante, il synthétise une quantité d'hémoglobine élevée et tout cela permet un taux circulant d'oxygène satisfaisant. Lorsque le fœtus naît à la vie extra-utérine, sa paO_2 doit s'élever à des taux plus élevés (> 60 mmHg) afin de permettre l'ouverture et le maintien de la circulation pulmonaire. Afin d'éviter un stress oxydatif dû à une augmentation du contenu à un

oxygène circulant, une hémolyse physiologique s'installe suivie d'une production de bilirubine non conjuguée, lipophile et qui diffuse dans tous les tissus.



Elle a une propriété anti-oxydante marquée : c'est là son rôle physiologique. Le foie est freiné dans son pouvoir de conjugaison de la bilirubine qui elle est hydrosoluble, ne peut diffuser dans tous les tissus et n'a pas d'effet antioxydant. Il ne s'agit donc pas d'une immaturité hépatique, mais d'un état faisant partie de l'adaptation à la vie extra-utérine.

L'hyperbilirubinémie forme non-conjuguée (BSNC) peut avoir des effets non désirables et doit donc être investiguée et traitée dans certaines conditions.

- 30 à 50 % des nouveau-nés présente un ictère dit physiologique (immaturité)
- La gravité potentielle de l'ictère du nouveau-né vient de la toxicité neurologique de la bilirubine non conjuguée (ictère nucléaire) et de la perméabilité élevée de la barrière hémato-encéphalique pour la bilirubine libre dans les premiers jours de vie (J0-J5)
- Les facteurs aggravant sont la prématurité significative, l'acidose, l'hypoglycémie
 - formation de microcristaux à l'intérieur de la membrane mitochondriale
 - perturbation de la synthèse d'ATP

16
16

La physiopathologie commune de l'atteinte cérébrale par la bilirubine non conjuguée, lipophile, est sa précipitation et formation en cristaux à l'intérieur des membranes des mitochondries. Cette précipitation est favorisée par l'acidose, l'hypoglycémie, l'hypoxie et le dépassement des mécanismes transporteurs de la BSNC. Les enfants qui demandent une particulière attention sont ceux qui naissent avec une prématurité importante (< 32 semaines), ceux ayant eu une asphyxie à la naissance, ceux ayant une hémolyse ajoutée à l'hémolyse physiologique par incompatibilité Rhesus ou ABO (groupe sanguin de la mère et de l'enfant, Coombs direct et indirect), par déficit en G-6-PD ou pyruvate kinase (dosage sur les globules rouges de l'enfant), par sphérocytose (résistance osmotique des globules rouges de l'enfant). Comme la bilirubine non

conjuguée est lipophile, son imprégnation du tissu cérébral peut être importante et devenir toxique (encéphalopathie bilirubinémique) par entrave de la production énergétique au sein des mitochondries.

Les tests ou investigations

Ictères pathologiques

- Ictères à bilirubine non conjuguée
 - Vitesse d'augmentation
 - Intensité
 - Précoce (< H 24)
 - Tardif (> J10)
- Ictères à bilirubine conjuguée

17
17

Mesure de la BST ou de la bilirubine transcutanée (BTc) et rapport de sa valeur sur une courbe.

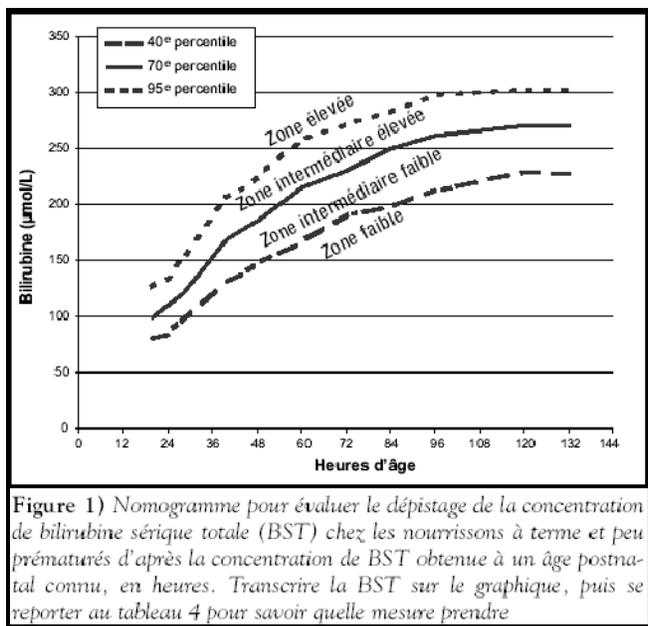


Figure 1 : diagrammes pouvant catégoriser l'importance de l'hyperbilirubinémie

Il est possible de mesurer la concentration de bilirubine au moyen d'un prélèvement de sang veineux ou capillaire ou par voie transcutanée. Il n'y a pas de différence systématique entre les résultats des prélèvements capillaires ou veineux.

La BST du sang du cordon ombilical

Une concentration de BST de plus de 30 µmol/L dans le sang du cordon ombilical est statistiquement corrélée avec une concentration de BST néonatale de pointe supérieure à 300 µmol/L, mais sa valeur prédictive positive n'est que de 4,8 % pour le nourrisson à terme, tandis qu'elle passe à 10,9 % chez le nourrisson peu prématuré, et sa spécificité est très faible.

L'évaluation de l'hémoglobine sur le sang du cordon

Même si la bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine, la mesure systématique de l'hémoglobine ou des hématocrites du sang du cordon ombilical ne contribue pas à prédire une hyperbilirubinémie grave.

La recherche d'une hémolyse de cause immunologique (incompatibilité Rhesus ou ABO) par les groupes sanguins (mère enfant), la recherche

d'agglutinines irrégulières (IgG) maternelles et le test de Coombs

L'iso-immunisation ABO est une cause courante d'hyperbilirubinémie grave. Les bébés dont le sang de la mère est de groupe O ont un rapport de cotes d'hyperbilirubinémie grave de 2,9 (parce que la plupart des nourrissons qui ont la jaunisse en raison d'une isoimmunisation ABO sont de groupe A ou B et sont nés d'une mère de groupe O). Le besoin de photothérapie augmente chez les nourrissons présentant une incompatibilité ABO dont le test d'antiglobuline directe (TAD [test de Coombs direct]) est positif par rapport à ceux dont le test est négatif. Le dépistage universel de l'incompatibilité par détermination du groupe sanguin et de l'iso-immunisation au moyen du TAD sur le sang du cordon n'améliore pas les issues cliniques par rapport à un dépistage effectué seulement chez les nourrissons dont la mère est de groupe O. De même, le dépistage de tous les bébés dont la mère est de groupe O n'améliore pas les issues par rapport à un dépistage seulement auprès des enfants atteints de jaunisse clinique. Il est donc raisonnable d'effectuer un TAD chez les nourrissons atteints d'une jaunisse démontrée cliniquement et dont les mères sont de groupe O ainsi que chez ceux qui sont à haut risque de traitement (c'est-à-dire dans la zone intermédiaire élevée). Les résultats détermineront s'ils sont peu ou très vulnérables et peuvent donc influencer sur le seuil auquel le traitement serait indiqué.

Le dépistage anténatal habituel d'une gamme d'anticorps aux globules rouges permet parfois de repérer d'autres mères qui accoucheront d'un nourrisson plus vulnérable à l'hémolyse. La signification des divers anticorps diffère. Chez ces nourrissons, il est généralement nécessaire de procéder à une analyse du groupe sanguin et à un TAD, il faut peut-être exercer un suivi plus étroit et entreprendre le traitement plus rapidement et il est conseillé de consulter un hématologue pédiatrique ou un néonatalogue.

La mesure de la bilirubine libre dans le sang

Le déplacement de la bilirubine contenue dans des foyers de fixation de l'albumine imputable à certains médicaments et suppléments toxiques a

provoqué de nombreux cas d'ictère nucléaire par le passé, surtout au sein de la population de l'unité de soins intensifs néonataux. On pense que c'est la bilirubine libre (c'est-à-dire non fixée à l'albumine) qui traverse la barrière hématoencéphalique et provoque une atteinte neuronale. On ne connaît pas encore la valeur clinique de la mesure de bilirubine libre, et elle n'est pas facilement accessible.

La mesure de la bilirubine conjuguée dans le sang

Même si la jaunisse néonatale précoce est généralement causée par une hyperbilirubinémie non conjuguée, il arrive que la fraction conjuguée soit élevée, en cas d'érythroblastose Rh, de maladie hépatique et de cholestase, par exemple. Chez les nourrissons sous photothérapie, il faut envisager de mesurer la fraction conjuguée. La BST demeure la valeur déterminante de la photothérapie et d'autres traitements. Il faudrait évaluer la fraction de bilirubine conjuguée chez un nourrisson atteint d'une jaunisse persistante au-delà de 2 semaines, d'hépatosplénomégalie ou de ces deux troubles. Une concentration conjuguée totale de bilirubine dépassant 18 $\mu\text{mol/L}$ ou supérieure à 20 % de la concentration de BST justifie une exploration plus approfondie.

Les mesures de la BTc



Mesure par bilirubinométrie transcutanée (1)

- **Principe** : **spectrophotométrie**
= émission de lumière, analyse de la lumière réfléchiée dans les longueurs d'onde d'absorption de la bilirubine
- **Non invasif** : pas de ponction veineuse,
- **Cinétique** avant photothérapie +++
- 2 types de bilirubinomètres :
 - **Minolta** (« biliflash ») : **index** à rapporter à une courbe, >36 SA, >2500 g.
 - **Bilicheck** : **valeur** (= mesure indirecte bilirubine sérique totale), >32 SA, > 1500 g.

19
19

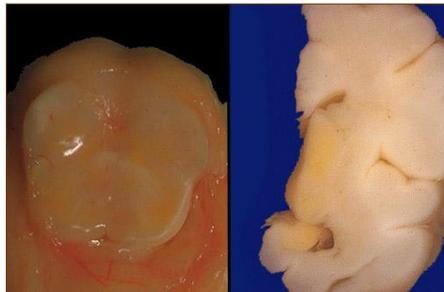
Elles comportent plusieurs restrictions : elles ne sont plus fiables après le début de la photothérapie et peuvent perdre leur fiabilité si la couleur et l'épaisseur de la peau fluctuent. Cependant, les résultats sont plus précis à des taux de bilirubine moins élevés. L'utilisation des mesures de la BTc dans le cadre d'un dépistage demeure donc raisonnable . Les dispositifs offerts n'ont pas tous la même précision. Toutefois, pour utiliser un dispositif en toute sécurité, il faut en connaître la précision. Les 95 % d'IC pour la concentration de BST d'après la mesure de BTc varient entre environ 37 $\mu\text{mol/L}$ et 78 $\mu\text{mol/L}$.

Recherche d'une cause hémolytique d'origine érythrocytaire

Les nouveau-nés qui ont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou pyruvate kinase (PK), et ceux qui sont atteints d'une sphérocytose ont une incidence accrue d'hyperbilirubinémie grave. Le dosage de G6PD et PK, et la résistance osmotique in vitro permettront de faire le diagnostic de ces entités.

Prévention et traitement

Le « challenge » est d'éviter
l'ictère nucléaire



L'ictère nucléaire ou Kernicterus:

- passage de la bilirubine non conjuguée, lipophile à travers la barrière HE
- Si conditions métaboliques défavorables (hypoxie, acidose, hypoglycémie
- Précipitations en cristaux dans la membrane mitochondriale
- \rightarrow altération de la production en ATP
- Mort cellulaire

25

Le Tableau reprend les facteurs de risque et la Figure suggère le mode de traitement approprié (photothérapie ou exsanguinotransfusion).

TABLEAU 1 Les facteurs de risque d'apparition d'une hyperbilirubinémie grave	
Facteur de risque	Rapport de cotes approximatif par rapport au reste de la population
Jaunisse visible à moins de 24 h de vie	Mal défini
Jaunisse visible avant le congé, quel que soit l'âge	Mal défini
Gestation plus courte (moins de 38 semaines)	À 36 semaines, 1,9 à 7,7
Membre de la fratrie ayant souffert d'une hyperbilirubinémie grave	4,8
Ecchymoses visibles	2,6
Céphalématome	3,6
Sexe masculin	1,3 à 1,7
Mère de plus de 25 ans	2,6
Ascendance asiatique ou européenne	5,2 ou 1,2, respectivement
Déshydratation	Tributaire de la gravité
Allaitement exclusif ou partiel	Très variable dans les publications

Le soutien à l'allaitement

Le soutien de la mère allaitante par des personnes informées accroît la fréquence et la durée de l'allaitement. Il est difficile de trouver des données probantes fiables pour établir que le risque de jaunisse grave diminue grâce à un programme de soutien à l'allaitement, mais ces programmes permettent de réduire d'autres aspects des problèmes d'allaitement, et la prestation d'un tel soutien est raisonnable. Les nourrissons exclusivement allaités présentent leur perte de poids maximale le troisième jour, et ils perdent de 6 % à 8 % de leur poids de naissance en moyenne. Les nourrissons qui perdent plus de 10 % de leur poids de naissance doivent faire l'objet d'une évaluation attentive par une personne possédant une formation et de l'expérience dans le soutien des mères allaitantes. L'administration systématique de suppléments d'eau ou de dextrose

aux nourrissons allaités ne semble pas prévenir l'hyperbilirubinémie.

D'autres interventions inefficaces

L'utilisation systématique de suppositoires à la glycérine, de lavements à la glycérine, d'acide aspartique-L, de caséine hydrolysée par voie enzymatique, de lactosérum et de caséine et ainsi que de clofibrate n'a pas d'effet sur les issues importantes d'un point de vue clinique.

La prévention de l'hyperbilirubinémie grave chez les nourrissons présentant une hémolyse

Le phénobarbital

Il n'améliore pas les issues importantes d'un point de vue clinique.

La mésoporphyrine Sn

Des analogues synthétiques de l'oxygénase de l'hème, tels que la mésoporphyrine Sn (SnMP), diminuent fortement la production de bilirubine. Cependant, des essais cliniques prospectifs n'ont pu démontrer de bienfaits d'importance clinique et les composés ne sont pas offerts sur le marché .

La photothérapie prophylactique

Elle ne semble rien apporter dans cette condition.

La prévention de l'hyperbilirubinémie grave chez les nourrissons atteints d'une hyperbilirubinémie bénigne à modérée

La photothérapie

La photothérapie peut être utilisée à la fois pour prévenir l'hyperbilirubinémie grave chez les nourrissons présentant une concentration de BST modérément élevée et pour entreprendre le traitement des nourrissons déjà atteints d'une hyperbilirubinémie grave. L'énergie de la lumière induit une modification conformationnelle de la molécule de bilirubine, qui devient hydrosoluble. La lumière de la partie bleu-vert du spectre est la plus efficace. L'efficacité de la photothérapie dépend de l'étendue de peau exposée et de l'intensité de la lumière sur la peau à des longueurs d'ondes pertinentes ^{[74]-[76]}. Il est possible d'obtenir une photothérapie plus intense à l'aide de multiples unités de photothérapie ou en rapprochant l'unité du nourrisson. La photothérapie accroît l'évapotranspiration transépidermique, mais ce

phénomène n'a pas de conséquence clinique chez les nourrissons à terme qui se nourrissent bien. Les effets secondaires de la photothérapie sont l'instabilité de la température, l'hypermotilité intestinale, la diarrhée, l'interférence dans l'interaction entre la mère et le nourrisson et, dans de rares cas, une décoloration bronzée. Pendant la période néonatale, lorsque leur nourrisson est placé sous photothérapie, les parents ont l'impression que sa jaunisse était une maladie grave: ce qui accroît leur anxiété et leur recours aux soins de santé. Des paroles rassurantes aux parents, leur expliquant qu'une intervention et un suivi convenables éviteront toutes les conséquences de l'hyperbilirubinémie, constituent une partie importante des soins de ces nourrissons. Pour protéger la rétine en formation, il faut utiliser un couvre-œil, car des études sur des animaux ont révélé un risque potentiel.

La photothérapie réduit le taux d'évolution vers une hyperbilirubinémie grave chez les nourrissons atteints d'une hyperbilirubinémie modérée. Certains nourrissons qui ont la jaunisse sont déshydratés, et la réhydratation provoque généralement une chute rapide de la concentration de BST. Il faut toutefois poursuivre l'alimentation entérale afin de remplacer les liquides manquants, de fournir de l'énergie et de limiter le recaptage entérohépatique de la bilirubine.

En général, la lumière fluorescente est la plus utilisée, mais son intensité diminue au fil du temps. Il est donc important d'établir un programme de soutien biomédical pour garantir l'intensité convenable de la lumière et, par conséquent, un traitement efficace. Des systèmes de photothérapie à fibres optiques ont été adoptés à la fin des années 1980. Ils ont l'avantage de permettre l'allaitement du nourrisson sans interruption de la photothérapie et d'éviter le recours au couvre-œil. Cependant, ils ont l'inconvénient de fournir une intensité de pointe moins élevée que celle des systèmes fluorescents. On peut aussi utiliser des projecteurs halogènes, mais il ne faut pas les rapprocher du nourrisson plus que ce que le fabricant recommande.

La photothérapie intensive, recommandée dans le présent document de principes, exige l'application d'une lumière de forte intensité (plus de $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) sur la plus grande surface possible du nourrisson. Dans les situations cliniques habituelles, il faut alors utiliser deux unités de photothérapie ou des tubes fluorescents spéciaux de haute intensité, installés à environ 10 cm du nourrisson, qui peut être soigné dans une couchette. D'ordinaire, il peut garder sa couche. Chez les nourrissons dont la concentration de BST avoisine le seuil d'exsanguinotransfusion, l'ajout d'une couverture de fibres optiques sous eux peut accroître la surface exposée à la lumière, et il faut alors retirer la

couche (ou utiliser une couche transmettant les longueurs d'ondes de la photothérapie). Les lignes directrices pour le traitement (figure 2) sont fondées sur des données probantes directes limitées, mais selon le comité d'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie, le document consensuel du sous-comité de l'hyperbilirubinémie de l'*American Academy of Pediatrics* propose actuellement les normes les plus pertinentes: La photothérapie classique, c'est-à-dire une seule série de lumières fluorescentes placées au-dessus de l'incubateur d'un nourrisson soigné avec sa couche en place, est évidemment moins efficace, car la surface couverte et l'intensité sont toutes deux réduites. Ce type de photothérapie aura tout de même un effet sur la concentration de BST.

Traitement: photothérapie

Photothérapie (PT)

Technique :
Exposer la plus grande **surface** cutanée de l'enfant possible.
Minimiser la **distance** entre la source et l'enfant.
Lumière bleue (efficacité maximale à la longueur d'onde 480-500 nm)
Isomérisation de la bilirubine : les photoisomères sont plus polaires et peuvent alors s'éliminer soit via les urines, soit dans la bile sans nécessiter de glucuroconjugaison.

Effets secondaires :
Troubles de la thermorégulation
Stress oculaire (nécessité d'une protection)
Diarrhée (inhibition de la lactase intestinale)
Bronze baby syndrome (en cas de photothérapie sur un ictère avec composante de bili directe)
Risque théorique d'hypofertilité (oligospermie chez le rat...)

30
30

Les recommandations de traitement s'établissent comme suit :

1. Une photothérapie intensive pour les nourrissons atteints d'une hyperbilirubinémie grave ou qui y sont beaucoup plus vulnérables;
2. De plus, il est possible d'administrer une photothérapie classique aux nourrissons présentant un risque intermédiaire élevé et une concentration de BST située de 2 à 3 mg/dL sous les seuils indiqués à la figure.
3. L'interruption de l'allaitement
L'interruption de l'allaitement dans le cadre du traitement de l'hyperbilirubinémie s'associe à une forte augmentation de la fréquence

d'abandon de l'allaitement avant l'âge d'un mois. La poursuite de l'allaitement des nourrissons qui ont la jaunisse et sont placés sous photothérapie n'est pas reliée à des issues cliniques indésirables, même si une étude d'observation a révélé une réponse plus lente à la photothérapie pendant les 24 premières heures chez les nourrissons exclusivement allaités par rapport à ceux qui prenaient des suppléments (diminutions de la bilirubine de 17,1 % par rapport à 22,9 %, respectivement, P=0,03). La durée de la photothérapie ne différait pas entre les groupes, et aucune autre issue d'importance clinique n'était touchée.

Traitement: bilicystal

<http://www.medestime.com>

The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy, Hart & Cameron, ADC FN. 2005;90:437-440

- Technique :
- La photothérapie intensive permet l'irradiation de la surface cutanée à un niveau énergétique nettement supérieur à celui mis en œuvre lors d'une thérapie conventionnelle (supérieur à 3mW/cm²) dans une longueur d'onde comprise entre 420 et 650 nanomètres (exclut les IR et les UV).
- L'enfant est placé dévêtu (lange) dans le système, exposant ainsi la *plus grande surface cutanée*. On veillera à une bonne *protection oculaire*. Mise en place de la *sonde de température*. La partie supérieure du système est alors rabattue.
- Le système fonctionne à l'aide d'une minuterie : temps d'exposition à la lumière de 6h, à répéter éventuellement après 2h de pause, en fonction du contrôle biologique réalisé.
- Evaluation :
monitorage cardiorespiratoire
surveillance horaire de la température, de la protection oculaire
hydratation : assurer apport liquidien

31
31

Les immunoglobulines intraveineuses

L'immunoglobuline intraveineuse (IVIG) réduit les concentrations de bilirubine chez les nouveau-nés atteints d'une maladie hémolytique Rh ou d'une autre jaunisse hémolytique immune. Elle complète l'inhibition des anticorps responsables de la destruction des globules rouges, de la libération de l'hémoglobine et de l'apparition de la jaunisse. Une analyse systématique de trois ECA antécédents ^[86] et d'un ECA subséquent ^[87] a démontré une diminution importante des exsanguinotransfusions chez des nourrissons atteints d'une jaunisse marquée qui avaient reçu de l'IVIG au hasard à une dose de 500 mg/kg ou de 1 g/kg (tirés de l'analyse de Cochrane, RR=0,28, 95 % IC 0,17 à 0,47, nombre nécessaire pour traiter = 3 [qualité de preuves 1a]). Les critères de participation différaient pour chacune de ces études, ce qui rend

les indications de traitement difficiles à déterminer. Il semble raisonnable d'entreprendre un traitement chez les nourrissons chez qui on prédit une maladie grave d'après l'exploration anténatale et chez ceux qui courent un risque élevé d'exsanguinotransfusion d'après l'évolution postnatale de la concentration de BST.

Traitement: immunothérapie

- Incompatibilité Rhesus ou ABO:
 - Coombs direct positif
 - Hémolyse rapide: élévation de la bilirubine > 0.5 mg/dl/h
- 2 cures en 48 hres d'Immunoglobulines 0.8 – 1g/kg iv par cure
- Photothérapie
- Attention aux liquides et à l'hypoglycémie

33
33

La SnMP

La SnMP, étudiée pour éviter l'évolution d'une hyperbilirubinémie modérée [88], ne s'associe à aucune preuve de réduction des issues importantes d'un point de vue clinique.

Les liquides d'appoint

Un apport supplémentaire de liquides a permis de réduire considérablement la fréquence des exsanguinotransfusions, qui est passée de 54 % à 16 %.

Pendant la photothérapie intensive, l'administration des liquides par voie orale semble tout aussi efficace que par voie intraveineuse.

D'après des données d'observation, l'administration de liquides d'appoint par voie orale pourrait nuire à la durée éventuelle de l'allaitement, mais ces études n'ont pas été effectuées lors d'un bref apport de suppléments pour traiter une jaunisse néonatale, et une analyse systématique des études d'intervention n'a pas permis de relever des données probantes fiables à cet égard. La fréquence d'exsanguinotransfusions chez les nourrissons participant à l'étude abordée plus

haut était très élevée. On ne remarque pas la même réduction absolue du risque avec un apport supplémentaire de liquides administrée à une population risquant beaucoup moins de subir une exsanguinotransfusion. Par conséquent, des liquides d'appoint sont indiqués pour les nourrissons allaités qui courent un risque marqué d'exsanguinotransfusion, mais cet apport devrait être limité à ce sous-groupe.

La gélose

L'administration de gélose par voie orale pour prévenir le recaptage entérohépatique de la bilirubine n'est pas étayée par les données probantes disponibles ^{[92]-[95]} (qualité de preuves 1b).

Recommandations

- Il faut implanter un programme de soutien à l'allaitement dans tous les établissements où naissent des bébés (catégorie de recommandation D).
- L'administration systématique de suppléments d'eau ou d'une solution d'eau et de dextrose n'est pas recommandée pour les bébés allaités .
- Les nourrissons dont le TAD positif laisse supposer une maladie grave d'après les explorations anténatales, ou qui présentent un risque élevé d'évolution vers l'exsanguinotransfusion en raison de l'augmentation postnatale de la concentration de BST, doivent recevoir de l'IVIG à une dose de 1 g/kg.
- Une concentration de BST révélatrice d'un risque accru devrait susciter une surveillance plus étroite de l'apparition d'hyperbilirubinémie grave, au moyen d'un suivi au bout de 24 heures à 48 heures, à l'hôpital ou dans la collectivité, et dans la plupart des cas, une reprise de l'évaluation de la concentration de BST ou de BTc.
- Il faut administrer une photothérapie intensive, conformément aux lignes directrices énoncées à la figure 2 (catégorie de recommandation D).
- La photothérapie classique est une possibilité lorsque les concentrations de BST se situent entre 2 et 3 mg/dL de moins que dans les lignes directrices énoncées à la figure 2 .
- Il faut poursuivre l'allaitement pendant la photothérapie .

Il faut administrer des liquides d'appoint, par voie orale ou par infusion intraveineuse, aux nourrissons sous photothérapie très vulnérables à subir une exsanguinotransfusion.

Comment traiter l'hyperbilirubinémie grave?

La photothérapie

Un nourrisson atteint d'hyperbilirubinémie grave, ou dont l'état se détériore en hyperbilirubinémie grave malgré un traitement initial, devrait être immédiatement placé sous photothérapie intensive. Il faut vérifier la concentration de bilirubine dans les deux à six heures suivant le début du traitement, afin de confirmer la réponse du nourrisson. Il faut envisager un traitement plus poussé et il peut être indiqué de prendre les dispositions nécessaires pour procéder à une exsanguinotransfusion. Les liquides d'appoint sont indiqués, et il faut administrer de l'IVIG, si ce n'est déjà fait, au nourrisson présentant une iso-immunisation.

L'exsanguinotransfusion

Si la photothérapie ne permet pas de contrôler les concentrations croissantes de bilirubine, l'exsanguinotransfusion est indiquée pour abaisser les concentrations de BST. Chez les nouveau-nés à terme et en santé sans facteurs de risque, l'exsanguinotransfusion doit être envisagée lorsque la concentration de BST se situe entre 22 et 25 mg/dL/L (malgré une photothérapie intensive adéquate). Puisque le sang prélevé après l'exsanguinotransfusion n'a aucune valeur pour explorer bon nombre des causes plus rares d'hyperbilirubinémie grave, il faut envisager ces explorations avant l'exsanguinotransfusion. Il faut prélever et entreposer des quantités suffisantes de sang pour procéder à des tests qui permettront d'évaluer, par exemple, la fragilité des globules rouges, le déficit en enzymes (déficit en G6PD ou en pyruvate-kinase) et les troubles métaboliques, de même que l'électrophorèse de l'hémoglobine et l'analyse chromosomique. Il peut falloir plusieurs heures pour préparer le sang à l'exsanguinotransfusion. Pendant cette période, il faut utiliser la photothérapie intensive, les liquides d'appoint et l'IVIG (en cas d'iso-immunisation). Si un nourrisson dont la concentration de BST dépasse déjà le seuil d'exsanguinotransfusion arrive pour obtenir des soins médicaux, il est raisonnable de répéter la mesure de concentration de BST juste avant l'exsanguinotransfusion, pourvu de ne pas la retarder. On évitera ainsi certaines exsanguinotransfusions, de même que les risques qui s'y associent. L'exsanguinotransfusion est une intervention qui comporte un taux de morbidité important, qu'on doit effectuer seulement dans les centres où l'on détient les compétences pertinentes, sous la supervision d'un néonatalogiste expérimenté. Un nourrisson présentant des signes cliniques d'encéphalopathie bilirubinémique aiguë devrait subir immédiatement une exsanguinotransfusion

Recommandations

- Les nourrissons dont la concentration de BST se situe au-dessus des seuils indiqués à la figure 3 devraient être immédiatement placés sous photothérapie intensive et être orientés vers des examens plus approfondis et une préparation à l'exsanguinotransfusion.
- Un nourrisson démontrant des signes cliniques d'encéphalopathie bilirubinémique aiguë devrait immédiatement subir une exsanguinotransfusion.

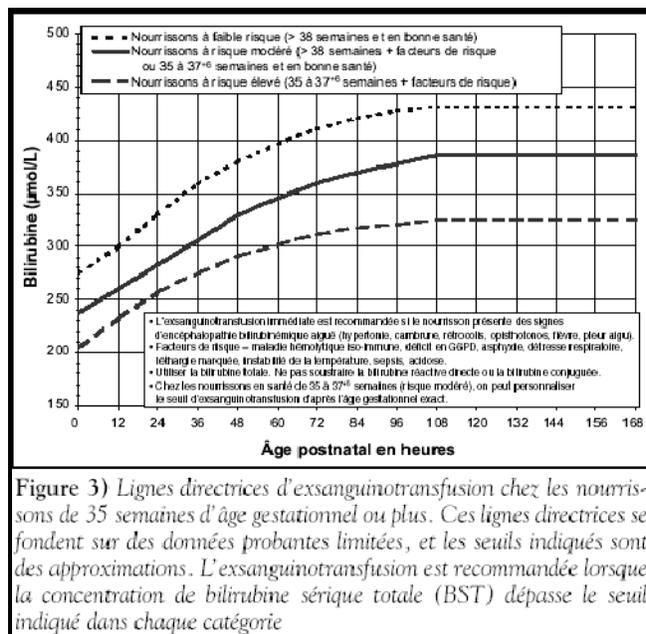


Figure 2 diagramme permettant le choix du traitement dans l'hyperbilirubinémie

Le suivi

La surveillance systématique du nouveau-né, que ce soit à l'hôpital ou après son congé, devrait inclure une évaluation de l'allaitement et de la jaunisse toutes les 24 heures à 48 heures, jusqu'à ce que l'allaitement soit bien établi (en général, le troisième ou quatrième jour de vie). Tous les nourrissons qui ont la jaunisse, surtout les nourrissons très vulnérables et ceux qui sont exclusivement allaités, doivent continuer à être suivis de près jusqu'à ce que l'alimentation et la prise de poids soient établis et que la concentration de BST commence à chuter. Les services communautaires doivent inclure le soutien à l'allaitement et l'accès à des tests de BST ou de BTc. Les nourrissons souffrant d'une iso-immunisation risquent une anémie grave au bout de quelques semaines. On conseille de reprendre la mesure de l'hémoglobine à deux semaines de vie si elle était faible au congé, et à quatre semaines de vie si elle était normale (qualité de preuves 5). Les nourrissons qui doivent subir une exsanguinotransfusion ou qui ont des

anomalies neurologiques doivent être aiguillés vers des programmes de suivi multidisciplinaires régionaux. Une perte d'audition neurosensorielle revêt une importance particulière chez les nourrissons atteints d'hyperbilirubinémie grave, et leur dépistage auditif devrait inclure les potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral.

D'autres investigations

L'occurrence d'hyperbilirubinémie grave justifie une exploration de la cause de l'hyperbilirubinémie. Les examens devraient inclure l'obtention des antécédents cliniques pertinents du bébé et de la mère, les antécédents familiaux, la description du travail et de l'accouchement et l'évolution clinique du nourrisson. L'examen physique doit être complété par des explorations de laboratoire (taux de bilirubine conjuguée et non conjuguée, test de Coombs direct [TAD], taux d'hémoglobine et d'hématocrites, et numération globulaire complète, y compris numération différentielle, frottis sanguin et morphologie des globules rouges). Il faut vérifier la présence de sepsis si la situation clinique le justifie.

Recommandations

- Il faut assurer le suivi convenable de tous les nourrissons qui ont la jaunisse.
- Les nourrissons qui ont besoin d'une photothérapie intensive doivent faire l'objet d'examens pour établir la cause de la jaunisse.

Conclusion

L'hyperbilirubinémie grave chez les nouveau-nés à terme ou peu prématurés (plus de 35 semaines d'âge gestationnel) et relativement en santé continue de s'associer à la possibilité de complications de l'encéphalopathie bilirubinémique aiguë et de séquelles chroniques. Une évaluation attentive des facteurs de risque en cause, une approche systématique du dépistage et du suivi de la jaunisse à l'aide des analyses de laboratoires pertinentes, une photothérapie judicieuse et une exsanguinotransfusion, au besoin, sont toutes essentielles afin d'éviter ces complications.

Références

1. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: Clinical implications. *Clin Perinatol* 2002;29:765-778,viii.
2. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89(5 Pt 1):809-18.
3. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4e édition. Philadelphie: WB Saunders, 2001.
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108:763-5.
5. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DF. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1994;93(6 Pt 1): 1003-6.
6. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1):730-3.
7. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108:31-9.
8. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and nearterm infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-80.
9. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and nearterm newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.
10. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels JM et coll. Kernicterus: Epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004;24:650-62.
11. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. (Erratum in 2004;114:1138)
12. Ip S, Glick S, Kulig J et coll. Management of Neonatal Hyperbilirubinémie. Evidence Report/Technology Assessment No. 65 (préparé par Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center en vertu du contrat no 290-97-0019). AHRQ Publication No. 03-E011. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
13. Ohlsson A. Neonatal jaundice: Continuing concern and need for research. *Pediatr Res* 2001;50:674-5.

14. Hintz SR, Stevenson DK. Just when you thought it was safe. *Pediatr Res* 2001;50:676-7.
15. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A et coll. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-80.
16. Ip S, Chung M, Kulig J et coll; American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004;114:e130-53.
17. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
18. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-90.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Kernicterus in full term infants – United States, 1994-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:491-4.
20. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and nearterm babies who leave the hospital within 36 hours. The pediatrician's nemesis. *Clin Perinatol* 1998;25:295-302.
21. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89:1213-7.
22. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
23. Soorani-Luning I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001;50:701-5.
24. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I et coll. Predicting the risk of jaundice in full-term healthy newborns: A prospective population-based study. *J Perinatol* 1999;19(8 Pt 1):564-7.
25. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: Analytical survey. *BMJ* 2005;330:1179.
26. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047> (version à jour le 28 mars 2007).
27. Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:113-9.

28. Sarici SU, Yurdakok M, Serdar MA et coll. An early (sixthhour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002;109:e53.
29. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001;90:166-70.
30. Madlon-Kay DJ. The clinical significance of ABO blood group incompatibility. *Arch Fam Med* 1993;2:285-7.
31. Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr* 1994;125:87-91.
32. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child* 1990;144:364-8. (Erratum in 1992;146:1420-1)
33. Dinesh D. Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health* 2005;41:504-7.
34. Leistikow EA, Collin MF, Savastano GD, de Sierra TM, Leistikow BN. Wasted health care dollars. Routine cord blood type and Coombs' testing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1147-51.
35. Madan A, Huntsinger K, Burgos A, Benitz WE. Readmission for newborn jaundice: The value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:63-8.
36. Madlon-Kay DJ. Identifying ABO incompatibility in newborns: Selective vs automatic testing. *J Fam Pract* 1992;35:278-80.
37. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Karrison T, Hoyer JD, Stevenson DK. Studies in hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient African American neonates. *Clin Chim Acta* 2006;365:177-82.
38. Meloni T, Forteleoni G, Dore A, Cutillo S. Neonatal hyperbilirubinaemia in heterozygous glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient females. *Br J Haematol* 1983;53:241-6.
39. Kaplan M, Beutler E, Vreman HJ et coll. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):68-74.
40. Oourley OR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first 3 weeks of life. *Gastroenterology* 1992;103:660-7.
41. Riskin A, Kugelman A, Abend-Weinger M, Oreen M, Hemo M, Bader D. In

- the eye of the beholder: How accurate is clinical estimation of jaundice in newborns? *Acta Paediatr* 2003;92:574-6. (Erratum in 2005;94:1168)
42. Bhutani VK, Ourley OR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:e17.
 43. Madlon-Kay DJ. Recognition of the presence and severity of newborn jaundice by parents, nurses, physicians, and icterometer. *Pediatrics* 1997;100:E3.
 44. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ et coll. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol* 2001;21(Suppl 1):S63-72.
 45. Riskin A, Abend-Weinger M, Bader D. How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns? *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:153-8.
 46. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics* 2006;117:e855-62.
 47. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics* 2005;115:1747-53.
 48. Leslie OI, Philips JB III, Cassady O. Capillary and venous bilirubin values. Are they really different? *Am J Dis Child* 1987;141:1199-200.
 49. Amato M, Huppi P, Markus D. Assessment of neonatal jaundice in low birth weight infants comparing transcutaneous, capillary and arterial bilirubin levels. *Eur J Pediatr* 1990;150:59-61.
 50. Rubaltelli FF, Ourley OR, Loskamp N et coll. Transcutaneous bilirubin measurement: A multicentre evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001;107:1264-71.
 51. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-7.
 52. Rubaltelli FF, Carli M. The effect of light on cutaneous bilirubin. *Biol Neonate* 1971;18:457-62.
 53. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S et coll. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* 2004;113:1628-35.
 54. Hansen TW. Recent advances in the pharmacotherapy for hyperbilirubinaemia in the neonate. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1939-48.
 55. Ahlfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: A historical approach. *J Pediatr* 2000;137:540-4.
 56. Funato M, Tamai H, Shimada S, Nakamura H. Vigintiphobia, unbound bilirubin, and auditory brainstem responses. *Pediatrics* 1994;93:50-3.

57. Nakamura H, Yonetani M, Uetani Y, Funato M, Lee Y. Determination of serum unbound bilirubin for prediction of kernicterus in low birthweight infants. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:642-7.
58. McDonagh AF, Maisels MJ. Bilirubin unbound: Deja vu all over again? *Pediatrics* 2006;117:523-5.
59. Venigalla S, Oourley OR. Neonatal cholestasis. *Semin Perinatol* 2004;28:348-55.
60. Butler DA, MacMillan JP. Relationship of breast feeding and weight loss to jaundice in the newborn period: Review of the literature and results of a study. *Cleve Clin Q* 1983;50:263-8.
61. Keffler S, Kelly DA, Powell JE, Oreen A. Population screening for neonatal liver disease: A feasibility study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:306-11.
62. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Oreen A. Population screening for neonatal liver disease: Potential for a community-based programme. *J Med Screen* 2003;10:112-6.
63. Maisels MJ, Oifford K. Breast-feeding, weight loss, and jaundice. *J Pediatr* 1983;102:117-8.
64. Bader D, Yanir Y, Kugelman A, Wilhelm-Kafil M, Riskin A. Induction of early meconium evacuation: Is it effective in reducing the level of neonatal hyperbilirubinemia? *Am J Perinatol* 2005;22:329-33.
65. Chen JY, Ling UP, Chen JH. Early meconium evacuation: Effect on neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol* 1995;12:232-4.
66. Nicoll A, Oinsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:759-61.
67. Perez EM, Cooper TR, Moise AA, Ferry OD, Weisman LE. Treatment of obstructive jaundice in erythroblastosis fetalis with ursodeoxycholic acid (UDCA): A case report. *J Perinatol* 1998;18:317-9.
68. Lindenbaum A, Hernandorena X, Vial M et coll. Traitement curatif de l'ictère du nouveau-né à terme par le clofibrate. Essai thérapeutique contrôlé en double aveugle. *Arch Fr Pediatr* 1981;38(Suppl 1):867-73.
69. Murki S, Dutta S, Narang A, Sarkar U, Oarewal O. A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of prophylactic oral phenobarbital to reduce the need for phototherapy in O6PD-deficient neonates. *J Perinatol* 2005;25:325-30.
70. Kappas A, Drummond OS, Valaes T. A single dose of Snmesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenasedeficient newborns. *Pediatrics* 2001;108:25-30.

71. Valaes T, Drummond OS, Kappas A. Control of hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns using an inhibitor of bilirubin production, Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1998;101:E1.
72. Kappas A, Drummond OS, Manola T, Petmezaki S, Valaes T. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988;81:485-97.
73. Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test? *J Perinatol* 2005;25:590-4.
74. Warshaw JB, Oagliardi J, Patel A. A comparison of fluorescent and nonfluorescent light sources for phototherapy. *Pediatrics* 1980;65:795-8.