Reçu le :
1er novembre 2016
Accepté le :
27 novembre 2016
Disponible en ligne
14 janvier 2017

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

Management of jaundice in the newborn ≥ 35 GW: From screening to follow-up after discharge. Guidelines for clinical practice

A. Cortey[a,*], L. Renesme[b], J. Raignoux[c], A. Bedu[d], C. Casper[c], P. Tourneux[e], P. Truffert[f]

[a] *Unité fonctionnelle clinique du centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP), service de médecine fœtale, pôle périnatalité du GHU Est-Parisien, hôpital Trousseau, AP–HP, 26, avenue Arnold-Netter, 75012 Paris, France*
[b] *Néonatologie maternité, centre Aliénor-d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, place Amélie- Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France*
[c] *Unité de néonatologie, hôpital des enfants, CHU de Toulouse, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA700 34, 31059 Toulouse cedex 9, France*
[d] *Néonatologie, hôpital Mère–Enfant, CHU de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-king, 87042 Limoges cedex, France*
[e] *Médecine néonatale et réanimation pédiatrique, pôle femme–couple–enfant, CHU Amiens Picardie, D408, 80054 Amiens cedex 1, France*
[f] *Médecine néonatale, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, avenue Eugène-Avinée, 59000 Lille, France*

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Jaundice due to unconjugated bilirubin is an everyday condition in the neonatal period because it results from the adaptation of bilirubin metabolism at this time of life. Hyperbilirubinemia has a potential neurotoxicity and although it most often resolves spontaneously, it can lead to acute and sometimes chronic encephalopathy. The latter condition is called kernicterus and induces severe and irreversible neurological sequelae. This rare complication is still reported in all countries throughout the world even if severe hyperbilirubinemia can be prevented and critical points points of failure in jaundice management are identified. Jaundice management are identified, jaundice is the most frequent symptom during the first days of life and after discharge from the maternity ward but also the major cause of readmission in the 15 first days of life. Therefore in the past 20 years, numerous countries have written national practical guidelines for the management of neonatal jaundice using various methodologies. Most

Résumé

L'ictère à bilirubine non conjuguée appartient au quotidien de la période néonatale car il reflète l'adaptation du métabolisme de ce pigment. L'évolution de l'hyperbilirubinémie néonatale est le plus souvent favorable, mais elle peut aussi être à l'origine d'une encéphalopathie aiguë voire chronique dénommée ictère nucléaire. Cette complication rare continue d'être diagnostiquée de par le monde et induit des séquelles neurologiques sévères et irréversibles. Sa survenue fait suite, dans la majorité des cas, à des défaillances de prise en charge de l'ictère néonatal aujourd'hui identifiées. L'ictère est aussi la principale cause des rehospitalisations des 15 premiers jours de vie. Ainsi, l'ictère néonatal est un enjeu important pour les professionnels de la naissance et de nombreux pays, depuis une vingtaine d'années, ont établi des recommandations de pratique clinique (RPC) pour sa prise en charge. Les méthodologies et groupes de travail sont divers mais les RPC sont moins

* **Auteur correspondant.**
e-mail : anne.cortey@aphp.fr (A. Cortey).

http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2016.11.011 Archives de Pédiatrie 2017;24:192-203
0929-693X/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

of the time, the guidelines resulted from expert consensus more than from an evidence-based argument. The Société française de néonatologie created a working group to provide the first French clinical guidelines for the management of jaundice in the near-term newborn (35 weeks and more). They were written following a physiopathological argument and taking into account both clinical risk factors for severe hyperbilirubinemia and interindividual variability in vulnerability to bilirubin neurotoxicity. Practical tools were also developed to facilitate implementation of the guidelines and are also included.
© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

souvent basées sur les évidences que des consensus d'experts. La Société française de néonatologie (SFN) a créé un groupe de travail consacré à la prise en charge de l'hyperbilirubinémie du nouveau-né à terme (35 semaines d'aménorrhée [SA] et plus) qui a rédigé les premières RPC françaises dans ce domaine. Elles suivent une approche physiopathologique de l'ictère depuis le dépistage jusqu'à l'organisation du suivi après la sortie de maternité et prennent en compte les facteurs cliniques de risque d'hyperbilirubinémie sévère ainsi que l'inégale vulnérabilité des nouveau-nés face à la neurotoxicité de la bilirubine. Elles sont assorties d'outils pratiques destinés à faciliter l'implantation des recommandations en maternité.
© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'hyperbilirubinémie non conjuguée et l'ictère qui en est le symptôme appartiennent au quotidien de la médecine périnatale [1–3]. Dans la majorité des cas, la résolution est spontanée, sans nécessité de traitement, mais chez certains nouveau-nés, la bilirubinémie progresse et la bilirubine non conjuguée et non liée à l'albumine peut franchir la barrière hémato-encéphalique, se fixer sur les structures nerveuses (préférentiellement sur les noyaux gris centraux), et induire une encéphalopathie aiguë voire chronique (ictère nucléaire). Les manifestations cliniques peuvent être discrètes, regroupées sous l'acronyme BIND (*bilirubin induced neurological dysfonctions*) avec ou sans neuropathie auditive, ou plus sévères constituant le tableau classique d'ictère nucléaire [2–6]. Néanmoins pour une même bilirubinémie, le potentiel neurotoxique varie d'un enfant à l'autre car de multiples facteurs individuels interviennent [4–7]. Ainsi pour des bilirubinémies dépassant 350 μmol/L (1/70 naissances vivantes), de rares nouveau-nés (1/30 000 à 1/200 000 naissances) développent une atteinte neurologique [6–11]. Pourtant, celle-ci devrait être considérée comme un « évènement qui ne devrait jamais arriver » (*never event*) puisque accessible à une prévention par un dépistage et une prise en charge adaptée de l'ictère [7–13]. Du fait de la déclaration régulière d'ictères nucléaires, l'ictère néonatal représente un défi pour toutes les équipes de périnatalogie dans le monde, ce d'autant que le séjour en maternité raccourcit et que les taux d'allaitement maternel progressent [6–16]. Face à ce constat, plusieurs pays se sont dotés de recommandations nationales « hyperbilirubinémie néonatale » [14–25]. La France n'échappant pas à ces observations [26], la Société française de néonatologie (SFN) a demandé au Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) d'organiser un groupe de travail pour élaborer des recommandations de pratique clinique (RPC) consacrées à la prise en charge de l'ictère néonatal chez le nouveau-né à terme. Ce groupe de six pédiatres néonatologistes, signataires de cet article, a été coordonné par le Docteur Anne Cortey, pédiatre du CNRHP. Il s'est donné comme cible les nouveau-nés (de j 0 à j 28 de vie) d'âge gestationnel supérieur ou égal à 35 semaines d'aménorrhée (SA). Les ictères à bilirubine conjuguée ne sont pas l'objet de ces recommandations ; beaucoup plus rares, ils seront évoqués du fait de l'intrication des diagnostics à la période néonatale.

2. Méthodologie

2.1. Étapes de l'élaboration des RPC

Deux étapes se sont succédées à savoir l'analyse de la riche littérature internationale sur le sujet et la rédaction propre des RPC :

- évaluation du niveau de preuve scientifique des données de la littérature (ictère néonatal à bilirubine non conjuguée) et revue systématisée des RPC nationales existantes (grille AGREE II) publiées [14–25,27] :
  - le niveau de preuve scientifique reste faible (grade C) sans possibilité de réaliser des études randomisées ou contrôlées pour augmenter le niveau de preuve. Les RPC publiées sont majoritairement des accords d'experts (guide ANAES 2000),
  - suite à cette analyse, le groupe a décidé de ne pas donner de grade pour ses RPC, d'autant que les conduites à tenir proposées ont toujours fait l'objet d'un consensus du groupe de travail au regard de l'expérience française ;
- le processus de rédaction des RPC a été le suivant :
  - rédaction des RPC par le group,
  - mails et séances présentielles au CNRHP clinique (hôpital Trousseau) avec élaborations d'outils pratiques ;
- relecture des RPC et des outils par des experts indépendants de plusieurs disciplines ;
- finalisation des textes avec intégration des commentaires des relecteurs indépendants validés par le groupe.

2.2. Ligne directrice : l'approche physiopathologique

La prise en considération de l'adaptation postnatale du métabolisme de la bilirubine chez les nouveau-nés, comme base de

raisonnement face à un ictère permet aux professionnels de la naissance de ne pas banaliser ce symptôme qu'il doit considérer comme témoin d'une perturbation métabolique. Après un rappel physiopathologique et métabolique, les recommandations sont déclinées en trois chapitres : dépistage et surveillance de l'ictère, prise en charge et traitement, organisation de la sortie de maternité et suivi. Afin de faciliter l'implantation de ces recommandations et de permettre une prise en charge homogène de l'ictère sur le territoire, des outils ont été travaillés et sont mis à disposition en ligne sur le site de la SFN (sdp.perinat-france.org/SFN/) et du CNRHP (http://cnrhp.fr).

3. Données de base

3.1. Physiopathologie : rappel

Le métabolisme de la bilirubine comporte trois étapes [2,3] : production, conjugaison et excrétion qui sont toutes affectées par l'adaptation postnatale. En effet, pendant la vie fœtale le foie n'a qu'une faible capacité de conjugaison et la bilirubine produite est excrétée par l'intermédiaire du placenta.

Métabolisme de la bilirubine :

- la bilirubine non conjuguée (ou libre), est produite dans le système réticulo-endothélial essentiellement par catabolisme de l'hème sous l'action de l'hème-oxygénase (1 g d'hémoglobine libère 35 mg de bilirubine). Elle est ensuite transportée liée à l'albumine et captée par l'hépatocyte grâce à une ligandine ;
- l'étape suivante est la conjugaison hépatique sous l'action de l'uridine-disphospho-glucuronate-glycuronosyl-transférase hépatocytaire (iso-forme UGT1A1) qui permet à la bilirubine de devenir hydrosoluble ;
- l'excrétion de la bilirubine conjuguée ou directe se fait sous forme de bilirubine mono- et diglycuronides dans la bile ou les urines. Dans l'intestin, ces composés sont réduits par des bactéries anaérobies (urobilinogène) pour être éliminés ou hydrolysés en bilirubine non conjuguée par la β-glycuronidase intestinale et réabsorbés par la circulation entérohépatique.

Caractéristiques propres au métabolisme néonatal (jo–j15) :

- l'hème-oxygénase est 8 fois plus concentrée chez le nouveau-né que chez l'adulte et la masse de globules rouges (à demi-vie plus courte) est plus importante. L'activité de l'UGT1A1 dans les 10 premiers jours de vie est réduite, l'expression de son gène variant entre les individus (diminuée en Asie). L'excrétion de la bilirubine conjuguée est immature. Le cycle entérohépatique est très actif du fait d'une colonisation bactérienne faible et d'une activité augmentée de la β-glycuronidase ;
- un déséquilibre physiologique entre production et élimination de la bilirubine existe chez tous les nouveau-nés. Il évolue avec l'adaptation métabolique postnatale. De ce fait, l'évolution naturelle de la bilirubinémie (résultat de la production de bilirubine diminuée de son élimination) se prolonge au-delà de la première semaine ;
- toute valeur de bilirubine s'interprète en fonction de l'âge postnatal en heures et en référence à des valeurs normales pour l'âge organisées en nomogramme ; celui proposé *(fig. 1)* par le groupe de travail est dérivé de celui adopté par l'Académie américaine de pédiatrie (AAP) [14,15] ;
- l'unité internationale d'expression de la bilirubinémie est la µmol/L. L'unité historique était le mg/L. L'équation de conversion est 1 mg/L = 17,1 µmol/L).

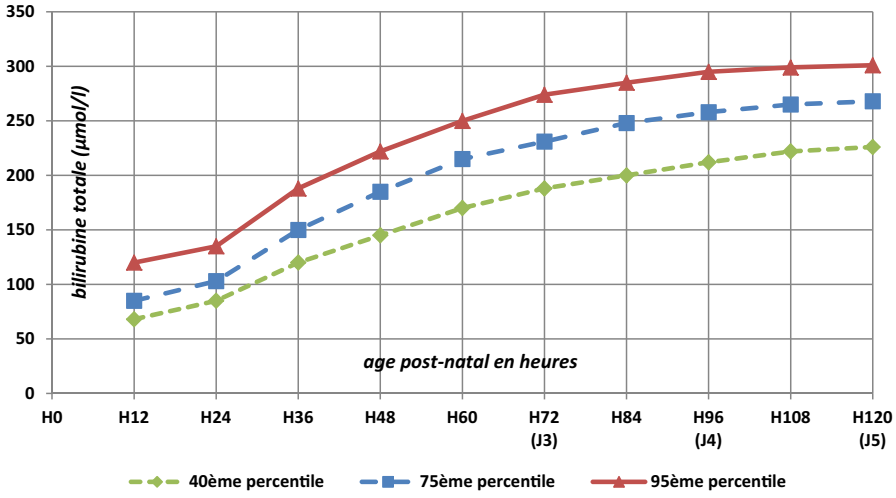


Figure 1. Nomogramme de référence de la bilirubinémie du nouveau-né à terme, adapté de Bhutani VK, et al. Pediatrics 1999;103:6–14. Représentation du classement en percentile et selon l'âge postnatal exprimé en heure des bilirubinémies recueillies dans une population de nouveau-nés à terme (35 semaines d'aménorrhée et plus) sans pathologies infectieuse ni hémolytique. Valeurs de références pour interpréter le taux de bilirubinémie mesuré par méthode transcutanée ou dosage sanguin. H : heure ; J : jour.

3.2. Définitions

On qualifie l'hyperbilirubinémie comme [8,10–15] :

- hyperbilirubinémie pathologique (et par extension ictère qualifié de pathologique) : La bilirubinémie totale est $\geq 95^{e}$ percentile du nomogramme ; ceci ne préjuge pas de l'étiologie. Une hyperbilirubinémie physiologique (adaptation) peut devenir pathologique si s'associent aux phénomènes d'adaptation une perturbation de celle-ci (prématurité, alimentation retardée...) ou des circonstances pathologiques (infection, incompatibilité de groupe sanguin, maladie hémolytique... ;
- hyperbilirubinémie sévère : la bilirubinémie totale dépasse 340 μmol/L dans les 96 premières heures de vie (nouveau-né à terme) ou 420 μmol/l après 96 heures. Cette hyperbilirubinémie est « à risque neurologique » ;
- hyperbilirubinémie précoce : L'hyperbilirubinémie est pathologique dans les 24 premières heures de vie généralement par association d'un mécanisme hémolytique au déséquilibre physiologique production/élimination de la bilirubine.

3.3. Facteurs de majoration du risque d'hyperbilirubinémie sévère

Ils ont été déduits d'analyses rétrospectives des registres d'hyperbilirubinémies sévères et de l'adaptation métabolique néonatale [6,14,15] ; ils permettent d'identifier certains nouveau-nés « plus à risque » de développer un ictère sévère. Ils doivent être recherchés systématiquement afin d'ajuster au mieux la prise en charge, du dépistage au suivi. Leur liste devrait figurer dans le dossier de surveillance de tout nouveau-né :

- âge gestationnel < 38 SA ;
- ictère précoce ;
- incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) dans les groupes ABO ou autres, ou présence d'agglutinines irrégulières maternelles dans le dernier trimestre de grossesse (RAI positives) ;
- antécédent familial de maladie hémolytique (sphérocytose...) ;
- antécédent d'ictère traité par photothérapie dans la fratrie ;
- bosse séro-sanguine, ecchymoses ou hématomes (céphalhématome inclus) ;
- origine familiale (grands-parents) des Antilles, d'Afrique ou d'Asie ;
- allaitement maternel exclusif et inefficace ou perte pondérale > 8 %.

3.4. Différences de vulnérabilité face à la neurotoxicité de la bilirubine

Cette vulnérabilité est conditionnée par [3–6] :

- l'âge gestationnel : avec 3 classes de vulnérabilité décroissante : 35 à < 37 SA ; 37–38 SA et > 38 SA ;
- certaines conditions aggravent le risque de neurotoxicité de la bilirubine : les processus hémolytiques (allo- et isoimmunisation, déficit en G6PD...), l'existence de signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyperexcitabilité, cri aigu...), les situations d'acidose, d'hypoxie, d'infection, d'instabilité thermique, l'hypo-albuminémie avérée (< 40 g/L) ou suspectée (hypotrophie, prématurité...).

3.5. Ictère et alimentation

L'analyse physiopathologique de l'hyperbilirubinémie permet de souligner le lien entre alimentation et ictère : une alimentation entérale précoce et régulière avec un apport calorique de bonne qualité induit la conjugaison hépatique et lutte contre le cycle entérohépatique de la bilirubine, favorisant son élimination [2,15,16] ; l'allaitement maternel exclusif et efficace constitue un élément de prévention des hyperbilirubinémies sévères. Il n'y a donc jamais lieu de l'interrompre mais il faut au contraire le soutenir et l'optimiser [2,15].

Face à un ictère dans un contexte d'allaitement maternel exclusif, il conviendra de distinguer [2,15,16,28] :

- les ictères par carence d'apport ou « de jeûne » : fréquents et à évoquer chez un enfant qui ne prend pas ou pas suffisamment de poids (< 20 g/jour), a peu de selles et de mictions. L'observation d'une tétée aide au diagnostic et l'évaluation des difficultés d'interaction ainsi que des capacités de la famille à les surmonter amène parfois à discuter une hospitalisation. Les hyperbilirubinémies par carence d'apport peuvent devenir sévères et se compliquer de neuro-toxicité car souvent associées à une dette calorique et à une déshydratation (cf. conditions à risque aggravé) ;
- les ictères au lait de mère : rares et apparaissant après le 5^{e} jour de vie chez un enfant avec une courbe de poids ascendante. Le diagnostic est confirmé par le contexte et après élimination des autres causes d'hyperbilirubinémie chez un enfant en bonne santé. Il n'y a pas de nécessité de chauffer le lait. La bilirubinémie peut atteindre 300 μmol/L, voire plus, et rester élevée pendant plus d'un mois. Même si aucun ictère nucléaire n'a été décrit dans ce cadre, il convient de respecter les indications thérapeutiques en fonction de la bilirubinémie (Cf infra).

4. Dépistage et surveillance de l'ictère en maternité

Le dépistage en maternité est universel et concerne donc tous les nouveau-nés. Il s'intègre aux soins courants et à la surveillance de l'adaptation postnatale [2,14–16]. Un organigramme est disponible dans les outils en ligne (sdp.perinat-france.org/SFN/) (http://cnrhp.fr/). Son organisation est indissociable :

- du soutien à l'allaitement maternel : mis en place précoce, conseils homogènes et coordonnés et appréciation régulière de l'efficacité ;

- de l'information donnée aux parents sur l'ictère : elle devrait avoir débuté au mieux pendant la grossesse et être formulée à chaque occasion (information orale soutenue par un écrit). Une fiche d'information est proposée dans les outils en ligne (http://cnrhp.fr/) ;
- des protocoles de soins détaillés présents dans chaque unité accueillant des nouveau-nés définissant le rôle de chaque catégorie d'acteurs des soins périnatals et précisant les modalités de dépistage, diagnostic et traitement de l'ictère.

4.1. Organisation du dépistage

Le dépistage repose sur 4 points qui sont détaillés ci-dessous :
- l'évaluation visuelle de l'ictère ou recherche du « reflet ictérique » doit débuter dès le premier examen clinique, se poursuivre en suites de couches et être répétée à toute occasion, tous les jours au cours du séjour. Sujette à une variabilité individuelle de quantification d'intensité, elle doit toujours être associée à l'évaluation instrumentale (donc objective) de l'intensité de l'ictère (bilirubinomètre transcutané : Btc) [14–16,29–31] ;
- le repérage précoce (si possible dès la naissance et toujours à l'arrivée en suites de couche) des enfants à risque majoré face à l''ictère :
  - ceux pour lesquels l'évaluation visuelle est difficile et sous-estimée (peau foncée),
  - ceux qui présentent un ou des facteurs de risque majoré d'hyperbilirubinémie sévère détaillés plus haut [14–16] ;
- la quantification de tout ictère cliniquement présent doit se faire à l'aide du Btc ou d'un dosage sanguin de bilirubine totale (BTS) si un Btc n'est pas disponible [14–16] ;
- une trace écrite de chaque étape du dépistage et de la quantification doit être conservée dans le dossier de l'enfant ;permettant d'établir une cinétique individuelle de l'ictère. Une fiche de suivi individuel de l'ictère *(fig. 2)* et des outils sont proposés en ligne et sdp.perinat-france.org/SFN/ (http://cnrhp.fr/). Cette fiche peut faire partie du dossier de tout nouveau-né.

4.2. Évaluation non invasive de la bilirubinémie : bilirubinomètre transcutané (Btc)

C'est un moyen de dépistage et de quantification de l'hyperbilirubinémie mais en aucun cas un substitut à la BTS [14–16,30].
Seuls deux Btc (JM-103® de Draegger et Bilicheck® de Respironics) ont fait à ce jour l'objet de larges études de corrélation dans des populations variées sans que les études comparatives les départagent [16,30]. Le coût dépasse 3500 euros et aucune diminution n'envisagée à moyen terme.
Limites techniques des Btc :
- étalonnage journalier nécessaire ;
- corrélation Btc/BTS :
  - validée exclusivement pour les mesures par Btc réalisées en zone frontale et sternale (meilleure corrélation en zone sternale) ;
  - altérée et non fiable jusqu'à 24 h après la fin d'une photothérapie et totalement absente dans les 12 h suivant celle-ci ;
  - moins bonne dans les populations à peau foncée qu'à peau blanche du fait de l'interférence de la mélanine.

Même si pour une population homogène et des valeurs inférieures à 250 μmol/L, la corrélation Btc/BTS est annoncée étroite, pour un individu elle doit être prise en compte à ± 50 μmol/L, en l'absence de dosage simultané de la BTS afin de ne pas sous-estimer un risque.
Au-delà de ces limites, la BTS est le seul moyen d'évaluer la sévérité de l'ictère.
L'absence de valeur affichée par le Btc représente une alarme haute « ictère sévère » imposant une prise en charge immédiate sans attendre le résultat de la BTS.
Les valeurs de Btc s'interprètent en fonction de l'âge postnatal exprimé en heures sur le nomogramme *(fig. 1)*.
Chaque valeur de Btc est à consigner dans le dossier de l'enfant pour disposer d'un profil évolutif individuel de l'ictère en fin de séjour en maternité *(fig. 2)*.

4.3. Paramètre de référence pour l'évaluation de la gravité de l'ictère : dosage sanguin de bilirubine (BTS)

Le prélèvement, capillaire ou veineux, pour dosage de la BTS doit être rapidement acheminé au laboratoire à l'abri de la lumière et le résultat doit être obtenu au maximum dans les 6 heures [14–16].
Certaines circonstances imposent l'obtention d'un résultat en urgence (2 h) : absence de résultat affiché du Btc, ictère précoce, valeur du Btc dépassant le 95^{e} percentile du nomogramme.
Indications de mesure de la BTS en dehors de l'urgence (délai 6 h) :
- Btc > 250 μmol/L ;
- Btc ≥ 75^{e} percentile du nomogramme ;
- Btc atteint la valeur d'indication de photothérapie ;
- discordance entre l'évaluation visuelle de l'ictère et le Btc ;
- contrôle d'efficacité de la photothérapie en cours de séance et dans les 24 h qui suivent.

Les BTS s'interprètent en référence aux bilirubinémies normales (nomogramme) et aux courbes d'indications thérapeutiques.
Chaque BTS est à consigner dans le dossier de l'enfant pour compléter le profil évolutif individuel de l'ictère *(fig. 2)*.

4.4. Bilan biologique complémentaire à visée étiologique

Un tel bilan est recommandé pour toute hyperbilirubinémie atteignant le seuil de traitement et toute hyperbilirubinémie

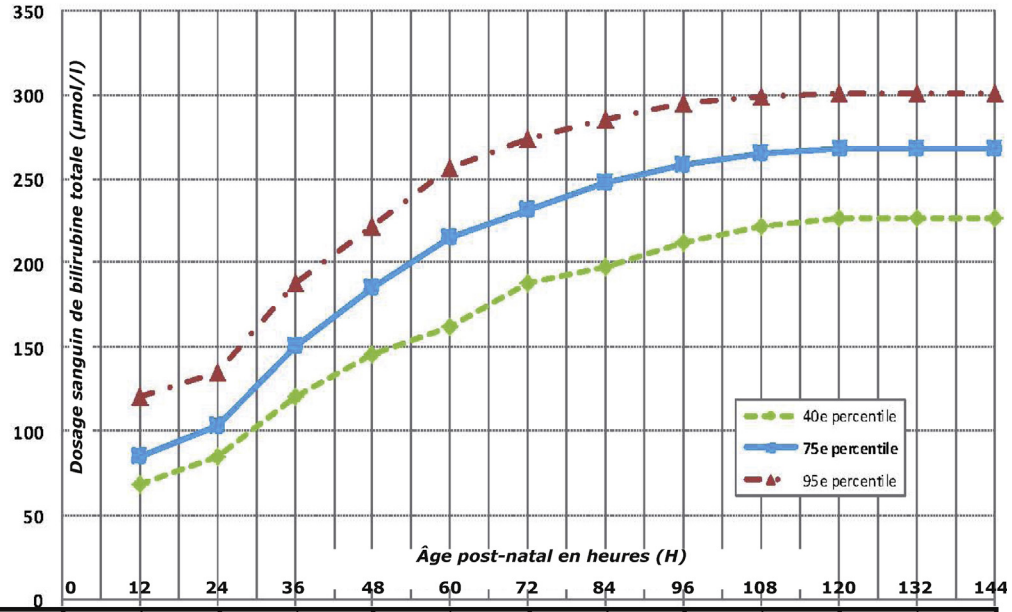
SUIVI QUOTIDIEN INDIVIDUEL DE L'ICTÈRE

Étiquette patient				
	Enfant	Date N:	Heure N :	Terme :
		Poids :	Sexe :	Anticorps (élution) :
		Groupe :	Coombs direct :	
	Mère	Groupe :	RAI /Anticorps :	

Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère

- ☐ Age gestationel <38 SA
- ☐ Situation incompatibilité ABO
- ☐ ATCD ictère traité fratrie
- ☐ Bosse sérosanguine, ecchymose, céphalhématome
- ☐ Allaitement maternel exclusif inefficace
- ☐ Ictère des premières 24h
- ☐ RAI mère positive
- ☐ ATDC hémolyse familiale
- ☐ Origine parents ou grands parents : Asie, Afrique, Antilles
- ☐ Perte pondérale de 8% ou plus

Surveillance quotidienne de l'ictère à l'aide du bilirubinomètre (Btc ou flash)
Référentiel des bilirubinémies « normales » pour le nouveau-né ≥ 35 SA classées en percentile
Nomogramme d'après Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, Pediatrics, 1999



Date			J 1		J 2		J 3		J 4		J 5	
Heure												
BTc sternum												
BTc front												
Bilirubine totale sanguine												

Indication à prélever un dosage sanguin de bilirubine si Btc >250µmol/l et/ou si Btc ≥ 75ème percentile

Société Française de Néonatologie

Figure 2. Fiche individuelle de suivi de l'ictère. SA : semaines d'aménorrhée ; ATDC : antécédent ; RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; Btc : bilirubinémie transcutanée.

traitée ou se prolongeant au-delà d'une semaine car l'étiologie conditionne la prise en charge de l'ictère [12–14]. Ce bilan doit associer au minimum :

- un dosage de bilirubine directe ou conjuguée pour ne pas méconnaître une cholestase et retarder sa prise en charge ;
- une numération formule sanguine, avec dosage des réticulocytes ;
- un groupage sanguin ABO, Rhésus et Kell avec test de Coombs direct chez l'enfant, interprétés en fonction du groupe sanguin et des RAI maternels. On peut selon le contexte demander en complément un marqueur d'infection ou un dosage de l'activité G6PD par exemple.

5. Thérapeutique

L'objectif du traitement de l'ictère est de réduire la concentration de bilirubine circulante ou de l'empêcher de croître pour prévenir le risque de toxicité neurologique. De ce fait, toute indication thérapeutique rationnelle ne peut être posée (ni évaluée quant à son efficacité) sans dosage de la BTS [14–16,32,33]. L'ensemble de la stratégie thérapeutique est synthétisé sur la *(fig. 3)*.

5.1. Enjeux et principes généraux

Les mécanismes de la neuro-toxicité de la bilirubine sont incomplètement élucidés mais tous les nouveau-nés ne sont pas égaux face à ce risque et il est nécessaire d'intégrer à la décision thérapeutique les facteurs de vulnérabilité (cf supra) [4–6,14–16,33]. Les valeurs de bilirubinémie indiquant une prise en charge restent un sujet de débats. Elles ont été établies à partir d'une analyse rétrospective de cohortes d'hyperbilirubinémies compliquées de neuro-toxicité et correspondent à une estimation bénéfice–risque [5,6,13–16].
Les courbes d'indication thérapeutique choisies par le groupe de travail sont présentées en *(fig. 4)*. Elles correspondent à une adaptation de celles des recommandations américaines (AAP

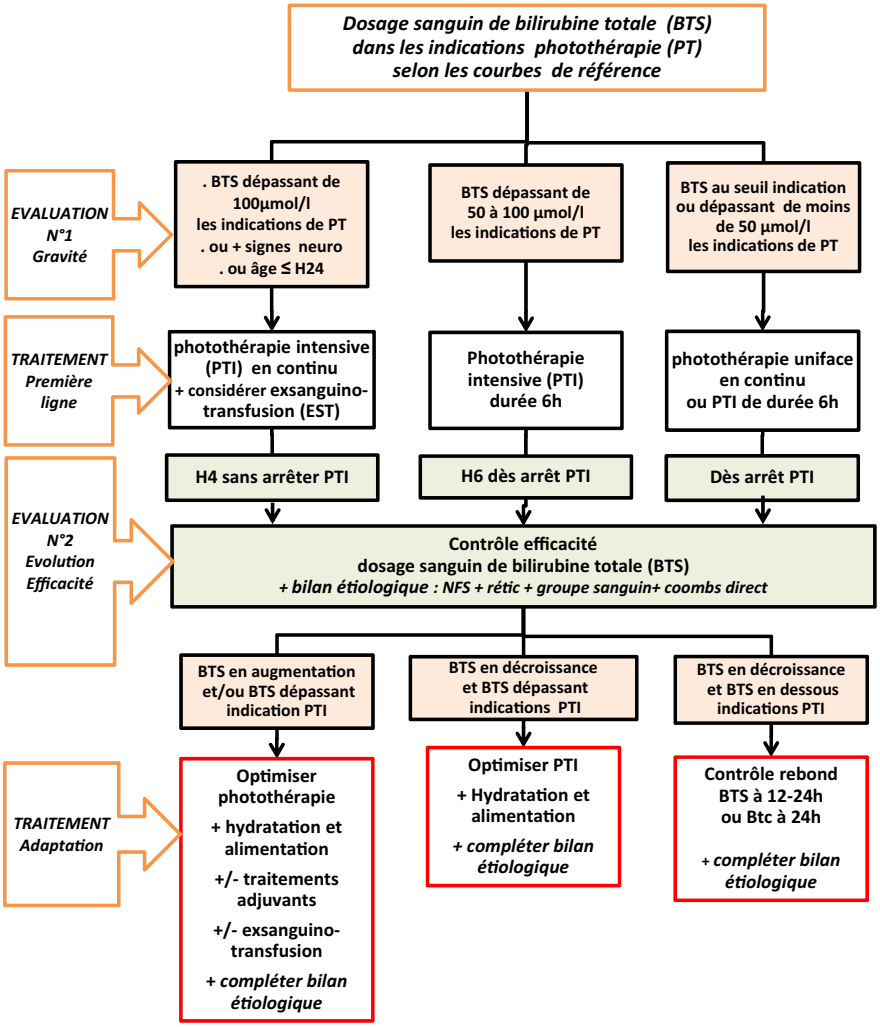


Figure 3. Synthèse de la conduite thérapeutique face à un ictère. Btc : bilirubinométrie transcutanée ; PTI : photothérapie intensive ; EST : exsanguino-transfusion ; NFS : Numération-formule sanguine ; rétic : taux de réticulocytes.

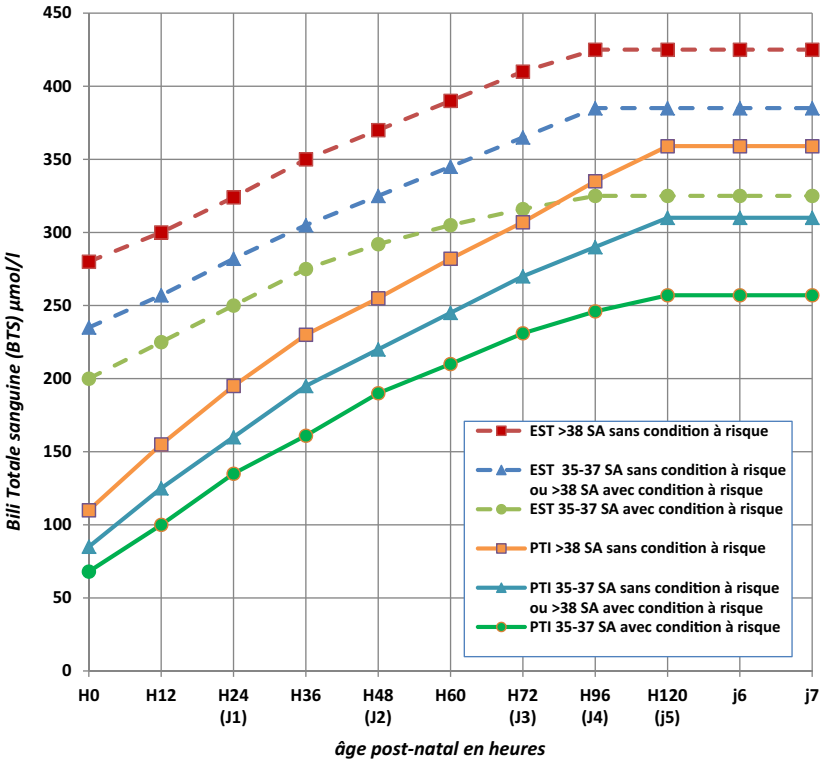


Figure 4. Indications de photothérapie intensive (PTI) et d'exsanguino-transfusion (EST) pour le nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhée (SA) et plus (adapté de [14]). Indications selon le dosage sanguin de bilirubine totale (sans soustraction de la bilirubine conjuguée) exprimée en µmol/L pondéré par l'âge postnatal et la présence ou non de conditions à risque majoré de la neuro-toxicité de la bilirubine. Conditions à risque : processus hémolytique (allo- et iso-immunisation, déficit en G6PD...) ; signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...) ; acidose et hypoxie ; instabilité thermique ; infection ; hypo-albuminémie avérée (< 40 g/L) ou suspectée (prématurité, hypotrophie...). En l'absence de dispositif de PTI, il y a indication de PT pour des valeurs de bilirubine totale à 50 µmol/L plus basses que celles indiquées sur ces courbes. Attention : l'absence de réponse du bilirubinomètre transcutané témoigne d'une hyperbilirubinémie dépassant les capacités de mesure (> 350 µmol/L) et indique la PTI sans attendre le dosage sanguin de bilirubine ; discuter une EST sans délai avec équipe de niveau III du réseau ou avec le Centre national de référence en hémobiologie périnatale si le dosage de bilirubine totale est 100 µmol/L au-dessus de l'indication de PTI ; une hyperbilirubinémie sévère avec signes d'encéphalopathie aigüe avancée (troubles de la vigilance, convulsions, retrocolis, opisthotonos...) est une indication formelle EST.

2004 et 2009). Elles intègrent l'âge gestationnel, l'âge post-natal (en heure), les conditions à risque majoré de neuro-toxicité de la bilirubine. C'est la valeur de la BTS sans sous-traction de la bilirubine conjuguée (sauf si elle dépasse 50 % de la BTS) qui est prise en compte [14,15].

Certaines situations constituent une indication thérapeutique immédiate sans attendre le résultat de la BTS [14,15] :

- hyperbilirubinémie avec signes d'encéphalopathie aiguë de stade intermédiaire ou avancé : convulsion, léthargie, rétrocolis voire opisthotonos : l'indication d'EST est formelle ;
- Btc à 50 µmol/L au-dessus du seuil d'indication de photo-thérapie intensive ou sans réponse affichée (valeur d'alarme haute).

La poursuite de l'alimentation entérale fait partie intégrante du traitement de l'ictère [2,14–16]. L'allaitement ne doit pas être interrompu mais au contraire soutenu avec des tétées régulières à raison de 8 à 12 par 24 h. Si l'enfant a une prise alimentaire insuffisante ou une déshydratation ou si l'ictère est sévère (BST progressant de 8 à 10 µmol/L/h ou à 50 µmol/L du seuil d'EST), des compléments de lait maternel tiré ou artificiel doivent être proposés (pas d'eau sucrée).

5.2. Photothérapie (PT)

C'est actuellement la principale modalité thérapeutique du fait des progrès techniques [2,32,33]. Même si elle est recon-nue efficace et a fait reculer les indications d'EST, elle ne bénéficie aujourd'hui d'aucune cotation à la classification commune des actes médicaux (CCAM), ce qui représente un facteur limitant de l'évolution des pratiques [14–16,33].

Son efficacité sur la décroissance de la bilirubinémie est proportionnelle à la dose de lumière appliquée à la peau dans le spectre 420–490 nm et au mécanisme constitutif de l'hyperbilirubinémie. Une PT est jugée efficace quand la quantité de bilirubine non conjuguée circulante diminue de 2 mg/dL soit 34 µmol/L en 4 à 6 heures d'exposition [33]. La dose de lumière découle de l'intensité lumineuse fournie à la peau (ou irradiance), de la surface exposée et de la durée d'exposition. L'intensité (mesurable à l'aide d'un radiomètre)

varie en fonction du type de dispositif choisi (source lumineuse, performance) et de la distance entre la source lumineuse et l'enfant.
La valeur cible d'intensité à la peau pour une PT efficace est > 2,5–3 mWatt/cm² (radiomètre Mediprema®) soit 30–40 μWatt/cm²/nm (radiomètre Minolta®). Elle doit être régulièrement contrôlée par le personnel biomédical [33].
On parle de PT intensive (PTI) si l'intensité lumineuse fournie à la peau dépasse 30 μwatt/cm²/nm (> 2,5–3 mWatt/cm²) et est dispensée sur la plus grande surface cutanée possible.
Le terme de PT "conventionnel" ou "classique" est attribué aux dispositifs de PT uniface dont l'intensité lumineuse dispensée à la peau et dans une utilisation à 35 cm (toit incubateur) est au mieux de 2 mWatt/cm².
Le soleil ne dispense pas une PT efficace [14,15,33].
Les courbes d'indication de PT *(fig. 4)* s'appliquent à la PTI. Si un dispositif de PTI n'est pas disponible, la PT conventionnelle ou classique doit être instituée pour des dosages de bilirubine inférieurs de 50 μmol/L aux valeurs d'indication de PTI [14,15,32,33].
Le type d'appareil et la durée d'exposition conditionnent la dose :

- une durée d'exposition minimum de six heures en séances de trois heures permet de respecter le rythme des tétées et des soins ;
- la PT « en continu » sur 24 h (exposition seulement interrompue toutes les 3 h pendant 30 min pour les tétées et les soins) doit être réservée aux hyperbilirubinémies sévères (proche du seuil d'EST) ou par hémolyse ou précoces tant que n'est pas connue la vitesse de production de la bilirubine et donc l'évolution sous traitement. C'est aussi la seule façon de prescrire une PT par rampe conventionnelle compte tenu de la moindre efficacité théorique de ce type de dispositif ;surveillance de l'efficacité : dosage de la BTS à 4 h ou 6 h sans qu'il soit nécessaire de respecter un intervalle entre la fin de la PT et le prélèvement (pour ne pas retarder l'adaptation de la thérapeutique) ;
- mesures associées pour prévenir les complications : lunettes de protection oculaire, surveillance horaire ou continue de la température, surveillance continue d'une fonction vitale (rythme respiratoire, cardiaque, oxymétrie) ;
- alimentation régulière et efficace sans supplémentation liquidienne systématique ;
- contrôle de la BTS ou de la Btc 24 et 48 heures après la fin de PT permettant de s'assurer de l'absence de rebond de l'hyperbilirubinémie [14–16].

5.3. Exsanguinotransfusion (EST)

C'est une thérapeutique transfusionnelle qui impose une anticipation technique et ne peut se faire qu'en unité de type III. Elle consiste à éliminer mécaniquement la bilirubine circulante en excès grâce à un échange volume à volume de 1,5 à 2 masses sanguines de sang total à hématocrite 40–45 % reconstitué à partir de concentré de globules rouges et de plasma frais congelé [14,34].
L'indication repose sur une BTS interprétée en fonction des courbes d'indication *(fig. 4)*. Elle doit également être discutée si la bilirubinémie progresse sous PTI continue bien conduite, mais elle est formelle s'il existe des signes évocateurs d'encéphalopathie : opisthotonos, rétrocolis, fièvre, hypertonie, trouble de la conscience, cri aigu (cf. supra).
Sa réalisation fait l'objet d'un protocole qui doit être présent dans toute unité de néonatologie et impose une logistique (produits sanguins labiles (PSL) et technique) où l'anticipation est indispensable au niveau local et régional, car un transfert de l'enfant est souvent nécessaire.

5.4. Thérapeutiques adjuvantes : [14,16,35–38]

Les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse (IgIV) à la dose de 1 g/kg sont recommandées comme adjuvant à une PTI bien conduite dans les hyperbilirubinémies par immunohémolyse documentée, donc les IFME rhésus ou ABO. Les indications doivent être restreintes aux cas où la BTS progresse de 8 à 10 μmol/L/h sous PTI dans le seul but d'éviter le recours à une EST. On notera que les IFME ne font pas partie des indications d'IgIV actuellement retenues par le comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et produits de santé (ANSM) et que les réserves quant aux éventuels risques émergents de ce produit dérivé du plasma ne sont pas levées [14,35–38].
Les perfusions d'albumine à la dose de 1,5 g/kg (perfusion sur 4 h d'une solution d'albumine à 20 % diluée de moitié avec une solution de NaCl à 9‰) sont recommandées dans les hyperbilirubinémies justifiant une EST (ou 50 μmol/L en dessous du seuil) en attente de sa réalisation (préparation des PSL ou transfert) ou survenant chez des enfants « vulnérables » (hypotrophie, prématurité, acidose, déshydratation, polymédications pouvant interférer avec la liaison bilirubine-albumine) [35,38].
Il n'y a pas à ce jour d'arguments pour d'autres thérapeutiques adjuvantes [14–16].

6. Sortie de maternité

À la sortie de maternité, précoce ou non, l'ictère encore physiologiquement en évolution représente la principale problématique du pédiatre responsable de l'accord de sortie [1,39,40]. Il est la première cause de réhospitalisations dans le premier mois de vie ainsi que l'a souligné la HAS dans ses recommandations de 2014. [40]. Il est démontré que la sortie de maternité doit s'appuyer, par sécurité, sur les données consignées de la surveillance quotidienne de l'ictère en maternité [15,16,40,41].

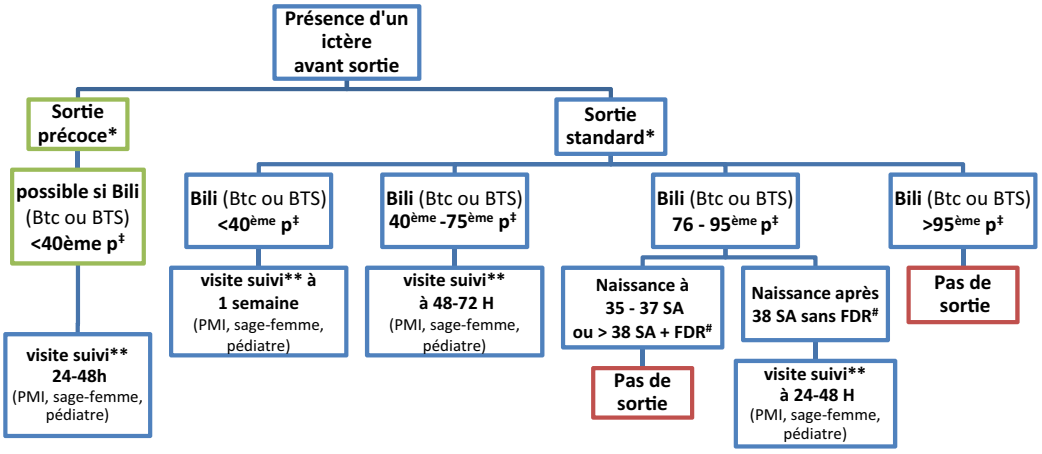


Figure 5. Algorithme de sortie et suivi. Sortie précoce* (HAS 2014) : avant 72 h si accouchement par voie basse et avant 96 h si césarienne. Visite de suivi ** (HAS 2014) = évaluation de l'état général, de l'interaction mère–enfant, de l'alimentation, du poids et quantification de l'ictère. FDR# : facteur de risque d'hyperbilirubinémie sévère ; Btc : bilirubinémie transcutanée ; BTS : dosage sanguin de bilirubine totale ; SA : semaines d'aménorrhée : PMI : protection maternelle infantile ; H : heure ; p‡ : percentile du nomogramme.

6.1. Échéancier de suivi

Il doit reposer sur un raisonnement intégrant la bilirubinémie à la sortie en référence aux valeurs des 40e, 75e et 95e percentiles du nomogramme et les caractéristiques de l'enfant (âge gestationnel, facteurs cliniques de risque d'hyperbilirubinémie sévère et âge postnatal) *(fig. 5)*. La cinétique individuelle de l'ictère peut pondérer le raisonnement.

6.2. Suivi de la mère et de l'enfant

Il doit être assuré par des professionnels de santé formés et identifiés comme référents du réseau périnatal qui doivent disposer des données de surveillance de l'adaptation postnatale de l'enfant (et donc de l'ictère) pendant le séjour en maternité. Les parents doivent recevoir une information sur l'ictère avec support écrit à la sortie. L'allaitement maternel doit être encouragé et soutenu.

6.3. Visites de suivi

Elle doivent comporter au minimum et dans le respect des recommandations « sortie de maternité » 2014 de la HAS [40] :

- une évaluation de l'état général de l'enfant et de l'interaction mère–enfant mais aussi de la vigilance et de la réactivité de la mère surtout si la peau foncée de l'enfant rend difficile l'évaluation visuelle de l'ictère : une hyperbilirubinémie sévère peut se manifester par un état endormi, un refus d'alimentation de l'enfant (toxicité neurologique) ;
- une évaluation de l'alimentation (soutien de l'allaitement maternel++) avec courbe pondérale et recueil du nombre de selles et de mictions ;
- la possibilité d'une quantification de l'ictère par la Btc ou de la BTS.

6.4. Rôle des différents professionnels au sein du réseau

Ils doivent définir [15,40] :

- un circuit identifié simple et rapide de recours en cas d'absence de moyen de quantification de l'ictère ;
- un circuit court et efficient de réhospitalisation du nouveau-né car même en l'absence de facteurs de risque et d'ictère pendant le séjour en maternité, la survenue d'une hyperbilirubinémie sévère est toujours possible.

7. Conclusion

La persistance de cas d'ictères nucléaires dans tous les pays malgré l'existence d'une prévention possible soulignent l'importance de se doter de recommandations autorisant un consensus de prise en charge de l'ictère néonatal [12–25]. Les RPC « ictère » établies par la SFN reposent sur une large revue des recommandations existantes qui sont du type « avis d'experts » pour la plupart. Elles visent à préciser les modalités de dépistage et de prise en charge de l'ictère en maternité, enfin d'organiser la sortie et le suivi conformément aux données actuelles, en suivant un raisonnement physiopathologique et en fournissant des outils pratiques aux soignants. Au terme de ce travail, nous espérons voir évoluer le regard des acteurs de soins périnatals sur l'ictère néonatal, sans majorer le stress parental dans cette période où les interactions parents–enfant se mettent en place.

Déclarations de liens d'intérêts

Anne Cortey, dans le cadre des missions du Centre national de référence en hémobiologie périnatale est consultante

occasionnelle et à titre gracieux pour Dragger®, Mediprema®, Neomedlight®.

Les auteurs L. Renesme, J. Raignoux, A. Bedu, C. Casper, P. Tourneux et P. Truffert déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les membres du groupe de travail tiennent à remercier :

- les membres du groupe de relecture pour le temps consacré et les commentaires pertinents :
  - Mme Anne Battut, sage-femme libérale Paris ; Dr Christine Boissinot, pédiatre, maternité Robert-Debré, Paris ; Mme Emmanuelle Cardoso, sage-femme, centre hospitalier d'Amiens ; Dr François Marie Caron, pédiatre représentant AFPA, Beauvais ; Dr Djeddi, gastro-pédiatre, centre hospitalier d'Amiens ; Dr Véronique Dufour, pédiatre, responsable PMI Paris ; Dr Anne François, médecin responsable EFS Île-de-France ; Dr Michèle Granier, pédiatre, représentant la SFN ; Dr Gremo-Feger, pédiatre centre hospitalier de Brest ; Dr Corinne Guitton, hémato-pédiatre, hôpital Kremlin-Bicêtre ; Dr Jean Baptiste Le Pichon, neuro-pédiatre, Kernicterus Reference Center, Kansas city, États-Unis ; Dr Agnès Mailloux, biologiste responsable UF biologique du CNRHP, hôpital St-Antoine, Paris ; Dr Philippe Masson, pédiatre, centre hospitalier d'Avignon ; Dr Jean Charles Picaud, pédiatre, centre hospitalier Croix-Rousse, Lyon ; Dr Mireille Vanpee, pédiatre, Karolinska Hospital, Suède ;
- Mme Nicole Clavel pour son indispensable expertise infographique.

Références

[1] Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. Pediatrics 1998;101:995–8.
[2] Maisels MJ. Jaundice. In: Macdonald MG, Mulette MD, Seshia MMK, editors. 6th ed., Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 768–840.
[3] Hansen TWR. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels MJ, Watchko JF, editors. Neonatal jaundice. London: Harwood academic; 2000. p. p3–22.
[4] Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. Semin Fetal Neonatal Med 2010;15:157–63.
[5] Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage – mechanisms and management approaches. N Engl J Med 2013;369:2021–30.
[6] Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). J Perinatol 2009;29(Suppl. 1):25–45.
[7] Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium? Neonatology 2011;100:354–62.
[8] Manning D, Todd P, Maxwell M, et al. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F342–6.
[9] Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. Acta Paediatr 2005;94:59–64.
[10] Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, et al. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. Pediatrics 2012;130:e886–90.
[11] McGillivray A, Polverino J, Badawi N, et al. Prospective surveillance of extreme neonatal hyperbilirubinemia in Australia. J Pediatr 2016;168:82–7.
[12] Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a "never event". Neoreviews 2003;4:308–14.
[13] Bhutani VK, Johnson L. A proposal to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. J Perinatol 2009;29(Suppl. 1):61–7.
[14] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297–316 [corrections in Pediatrics 2004;114:1138].
[15] Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009;124:1193–8.
[16] National Institute of Child Health and Clinical Excellence; 2011 [consulté le 21/09/2015]http://pathways.nice.org.uk/pathways/neonatal-jaundice.
[17] Canadian Paediatric Society Fetus Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation). Paediatr Child Health 2007;12:1B–12B.
[18] Bratlid D, Nakstad B, Hansen TW. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. Acta Paediatr 2011;100:499–505.
[19] Newborn service clinical guideline: management of neonatal jaundice; 2015 [consulté le 21/09/]http://www.adhb.govt.nz/newborn/guidelines/GI/Jaundice.htm.
[20] Queensland maternity and neonatal clinical guideline: neonatal jaundice: prevention. In: assessment and management; 2009, http://www.health.qld.gov. au/qcg/.
[21] Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, et al. Jaundice in the newborn. AIIMS-NICU protocols; 2007 [consulté le 21/09/2015]http://www.newbornwhocc.org/.
[22] Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, et al. Assessment and treatment of jaundice newborn infants 35 0/7 or more weeks of gestation. Swiss Soc Neonatol 2007;1–4 [consulté le 21/09/2015]http://www.neonet.ch/assets/pdf/2006_Bili-Empfehlungen_e_final.pdf.
[23] Horn AR, Kirsten GF, Kroon SM, et al. Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia: neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. S Afr Med J 2006;96:819–24.
[24] Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. J Perinatol 2008;28:389–97.
[25] Dijk PH, de Vries TW, de Beer JJ. Dutch Pediatric Association. Guidelines 'prevention, diagnosis and treatment of hyperbilirubinemia in the neonate with a gestational age of 35 or more weeks'. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A93.
[26] Cortey A. Ictère du nouveau-né: le retour de l'ictère nucléaire. Arch Pediatr 2012;19:897–9.
[27] Renesme L, Bedu A, Tourneux P, et al. Évaluation de la qualité d'élaboration d'une recommandation pour la pratique clinique avec la grille AGREE II: exemple de l'ictère néonatal. Arch Pediatr 2016;23:241–8.
[28] Bertini G, Dani C, Trochin M, et al. Is breast feeding really favoring early neonatal jaundice? Pediatrics 2001;107:E41.
[29] Keren R, Tremont K, Luan X, et al. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F317–22.
[30] Maisels MJ. Transcutaneous bilirubin measurement: does it work in the real world? Pediatrics 2015;135:364–6.

[31] Mishra S, Chawla D, Agarwal R, et al. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. Acta Paediatr 2009;98:1916–9.
[32] Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med 2008;358:920–8.
[33] Bhutani VK. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2011;128:e1046–52.
[34] Murki S, Kumar P. Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. Semin Perinatol 2011;35:175–84.
[35] Cuperus FJ, Hafkamp AM, Hulzebos CV, et al. Pharmacological therapies for unconjugated hyperbilirubinemia. Curr Pharm Des 2009;15:2927–38.
[36] Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, et al. Efficacité et toléance des immunoglobulines polyvalentes dans l'hyperbilirubinémie néonatale par incompatibilité ABO. Méta-analyse. Arch Pediatr 2014;21:976–83.
[37] Huizing K, Røslien J, Hansen T. Intravenous immunoglobulin reduces the need for exchange transfusion in Rhesus and ABo incompatibility. Acta Paediatr 2008;97:1362–5.
[38] Cuperus FJ, Schreuder AB, van Imhoff DE, et al. Beyond plasma bilirubin: the effects of phototherapy and albumin on brain bilirubin levels in Gunn rats. J Hepatol 2013;58:134–40.
[39] Straczek H, Vieux R, Hubert C, et al. Sorties précoces de maternité quels problèmes anticiper ? Arch Pediatr 2008;15:1076–82.
[40] HAS.. Sortie de maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leurs nouveau-nés. Recommandations pour la pratique clinique;http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1290110/fr/sortie-de-maternite-apres-accouchement-conditions-et-organisation-du-retour-a-domicile-des-meres-et-de-leurs-nouveau-nes.
[41] Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. Semin Fetal Neonatal Med 2010;15:129–35.