

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 008/11

# LES ICTERES NEONATALS INTENSES D'ORIGINE INDETERMINEE (A propos de 38 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/01/2011

PAR

Mr. SAOUDI FOUAD

Né le 15 Juillet 1984 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Nouveau-né - Ictère intense - Hyperbilirubinémie - Ictère nucléaire

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	} JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	
MATERIEL ET METHODES .....	
RESULTATS .....	
I/ Difficultés et limites de l'étude .....	
II/ Epidémiologie .....	
1/ Fréquence .....	
2/ Age d'admission .....	
3/ Sexe ratio .....	
4/ Motif d'hospitalisation .....	
5/ Durée d'hospitalisation .....	
6/ Incidence saisonnière .....	
III/ Antécédents .....	
1/ Caractéristiques maternelles .....	
2/ Grossesse actuelle .....	
3/ Accouchement .....	
3-1/Lieu d'accouchement .....	
3-2/Voie d'accouchement .....	
3-3/Liquide amniotique .....	
3-4/Age gestationnel .....	
3-5/APGAR .....	
3-6/Poids à la naissance .....	
IV/ Données cliniques .....	
1/ Début de la symptomatologie .....	
2/ Durée d'évolution de l'ictère avant l'admission .....	
3/ Signes fonctionnels .....	
4/ Examen clinique .....	
V/ Données biologiques .....	
1/ Dosage de la bilirubine sanguine .....	
1-1/La bilirubine totale .....	
1-2/La bilirubine libre .....	
1-3/Bilirubine libre / bilirubine totale .....	
2/ Groupage ABO Rhésus .....	
3/ Test de Coombs .....	
4/ NFS .....	
5/ Autres examens en fonction de l'orientation clinique .....	
5-1/Bilan thyroïdien .....	
5-2/Bilan hépatique .....	

5-3/Dosage de G6PD.....	.....
5-4/Dosage de pyruvate kinase .....	.....
5-5/CRP .....	.....
5-6/ECBU .....	.....
5-7/Hémoculture, sérologie et PL .....	.....
VI/ Traitement .....	.....
1/ Photothérapie .....	.....
2/ Exsanguino-transfusion .....	.....
3/ Autres .....	.....
3-1/Transfusion.....	.....
3-2/Antibiotique .....	.....
VII/ Surveillance.....	.....
VIII/ Evolution.....	.....
IX/ Recul.....	.....
DISCUSSION .....	.....
I/ Définition et cadre nosologique .....	.....
II/ Historique .....	.....
III/ Epidémiologie .....	.....
1/ La fréquence de l'ictère intense.....	.....
2/ La fréquence de l'ictère intense d'origine indéterminée. ....	.....
3/ Le sexe ratio .....	.....
IV/ Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie. ....	.....
1/ Formation de la bilirubine .....	.....
2/ Transport et conjugaison de la bilirubine.....	.....
3/ Excrétion et réabsorption de la bilirubine .....	.....
4/ Rôle antioxydant de la bilirubine .....	.....
5/ Aspects physiopathologiques de la neurotoxicité de la bilirubine.....	.....
5-1/Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau.....	.....
5-2/Concept de la bilirubine libre .....	.....
5-3/Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité.....	.....
V/ Clinique.	.....
1/ Antécédents.....	.....
1-1/Antécédents maternels .....	.....
1-2/Consanguinité/ ictère dans la fratrie .....	.....
1-3/Age gestationnel .....	.....
1-4/Poids à la naissance.....	.....
1-5/Allaitement.....	.....
1-6/Accouchement.....	.....

2/ L'aspect clinique .....	
2-1/Description de l'ictère .....	
2-2/Début de l'ictère : .....	
2-3/Signes associés .....	
2-4/Ictère nucléaire.....	
VI/ Paraclinique.....	
1/ Bilirubinomètre transcutané .....	
2/ Bilirubinémie.....	
2-1/Bilirubine totale (BT) .....	
2-2/Bilirubine libre:.....	
3/ Groupage ABO/Rh.....	
4/ Dosage du monoxyde du carbone (CO) exhalé.....	
5/ Potentiels évoqués auditifs (PEA) .....	
6/ Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	
7/ Autres.....	
VII/ Dépistage de l'ictère intense .....	
VIII/ Les facteur influençant l'hyperbilirubinémie. ....	
1/ Facteurs favorisant l'HB.....	
2/ Facteurs réduisant l'HB.....	
IX/ Prise en charge de l'HB intense. ....	
1/ La photothérapie .....	
1-1/Principe de la photothérapie .....	
1-2/Méthodes de photothérapie .....	
1-3/Indications et critères d'arrêt .....	
1-4/Soins complémentaires.....	
1-5/Effets secondaires et complications .....	
2/ Exsanguino-transfusion .....	
2-1/Principe de L'EST .....	
2-2/Indications et complications .....	
3/ Perfusion d'albumine. ....	
4/ Phénobarbital. ....	
5/ Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.....	
6/ Immunoglobulines intraveineuses .....	
CONCLUSION .....	
RESUME .....	
BIBLIOGRAPHIE .....	
ANNEXE .....	

# ABREVIATIONS

AAP :	Académie Américaine de Pédiatrie
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
BC :	Bilirubine conjuguée
BNC :	Bilirubine non conjuguée
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
BT :	Bilirubine totale
CO :	Monoxyde de carbone
CRP :	Protéine C réactive
EST :	Exsanguino-transfusion
G6PD :	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
HB :	Hyperbilirubinémie(s)
IFME :	Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
SA :	Semaines d'aménorrhée
UGT1A1 :	Gène de l'uridine diphosphoglucuronosyl transférase
UDPG :	Uridine diphosphoglucuronosyl
UDPGT :	Uridine diphosphoglucuronosyl transférase

# INTRODUCTION

Quasiment tous les nouveau-nés au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie ont une hyperbilirubinémie (HB) physiologique, et on estime à 60% le nombre de nouveau-nés à terme qui présenteront un ictère cliniquement évident au cours des 1<sup>ers</sup> jours [3].

Pour la plupart des nouveau-nés, l'HB représente un phénomène transitoire et bénin lié à l'immaturation hépatique, gastro-intestinale et des globules rouges. Cependant, il existe d'autres facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent au développement de l'HB néonatale [7].

Un certain nombre de nouveau-nés développent un ictère intense le plus souvent d'origine hémolytique, par incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire (IFME), ou infectieuse [31 ; 77]. Mais dans 12 à 40% des cas, selon les études, l'origine reste indéterminée [7 ; 12 ; 13].

Dans certaines circonstances, liées à la cause de l'ictère, à sa durée prolongée, ou au contexte clinique, l'ictère néonatal intense peut provoquer des séquelles neurosensorielles dont la forme la plus grave est l'ictère nucléaire.

Dans notre contexte, il a été constaté qu'un certain nombre de nouveau-nés qui présentaient un ictère intense à l'admission, restaient sans étiologie déterminée et cliniquement évidente, étant limité par la réalisation d'examens complémentaires et la durée courte d'hospitalisation. Nous restions réticents après l'hospitalisation de suivre ces patients en ambulatoire et de réaliser des bilans parfois coûteux, alors que l'état clinique des nouveau-nés semblait être rassurant pour les parents après disparition de l'ictère.

Dans le but de se situer dans le cadre des ictères néonataux intenses d'origine indéterminée, et en l'absence de données statistiques propres, on a procédé à l'étude de cette population de nouveau-nés en fixant comme objectifs :

- Analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des nouveau-nés présentant un ictère néonatal intense sans étiologie évidente dans notre contexte.
- Discuter les facteurs de risque et les causes probables de cet ictère pour les nouveau-nés insuffisamment bilantés.
- Comparer les facteurs de risques de cet ictère avec les données de la littérature.

## MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 38 observations de nouveau-nés hospitalisés en service de néonatalogie et réanimation néonatale au CHU HASSAN II de Fès de Janvier/2008 au Février/2009.

Les critères d'inclusion sont les nouveau-nés ayant présenté un ictère néonatal avec une BT supérieure ou égale à 180mg/l sans étiologie déterminée et sont inclus même les nouveau-nés présentant un ictère avec étiologie ne concordant pas avec l'intensité de l'ictère, et sont exclus tous les nouveau-nés du groupe sanguin A ou B issus de mère du groupe O, de même les nouveau-nés Rhésus positif issus de mères Rhésus négatif, également sont exclus les cas avec étiologie concordante et marquée dans le dossier.

L'ensemble des données anamnestiques, cliniques et biologiques a été collecté sur une fiche d'exploitation [voir annexe] et saisie sur des fichiers Excel. L'analyse descriptive et statistique a utilisé le programme Epi Info 6.



## I/ Difficultés et limites de l'étude.

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers surtout que la durée d'hospitalisation était généralement courte et du fait que dans certains dossiers nous avons observé certaines données manquantes, notamment le recul et le suivi des malades en consultation.

Pour avoir un recul on a rencontré des difficultés à contacter les familles des nouveau-nés à cause de la disparité géographique de leurs provenances et/ou le changement des coordonnées (numéros de téléphone).

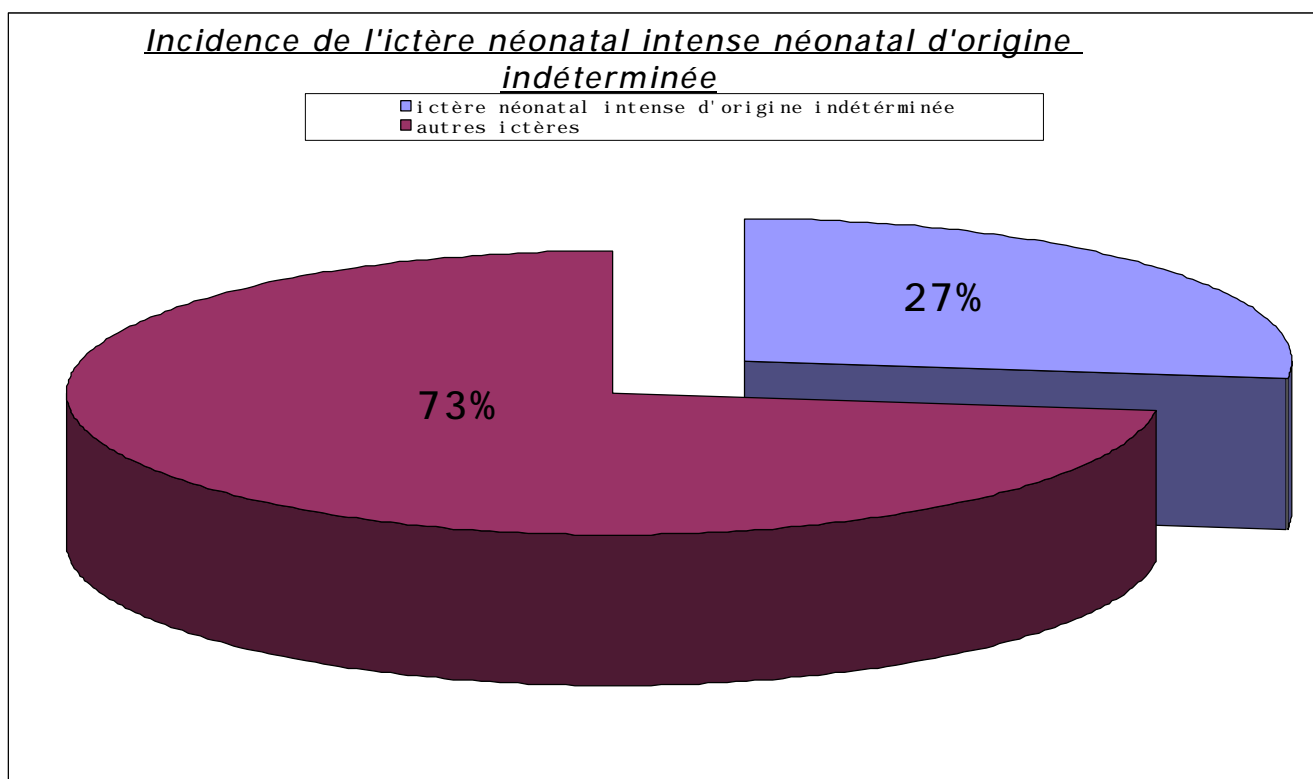
En plus, des difficultés ont été retrouvées dans la comparaison avec les données de la littérature vue la variabilité des critères d'inclusion entre les études.

## II/ Epidémiologie.

### 1/ Fréquence.

Sur 139 nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie pour ictère néonatal, durant la période couverte par l'étude, 27 % ont présenté un ictère intense d'origine indéterminée (n=38).

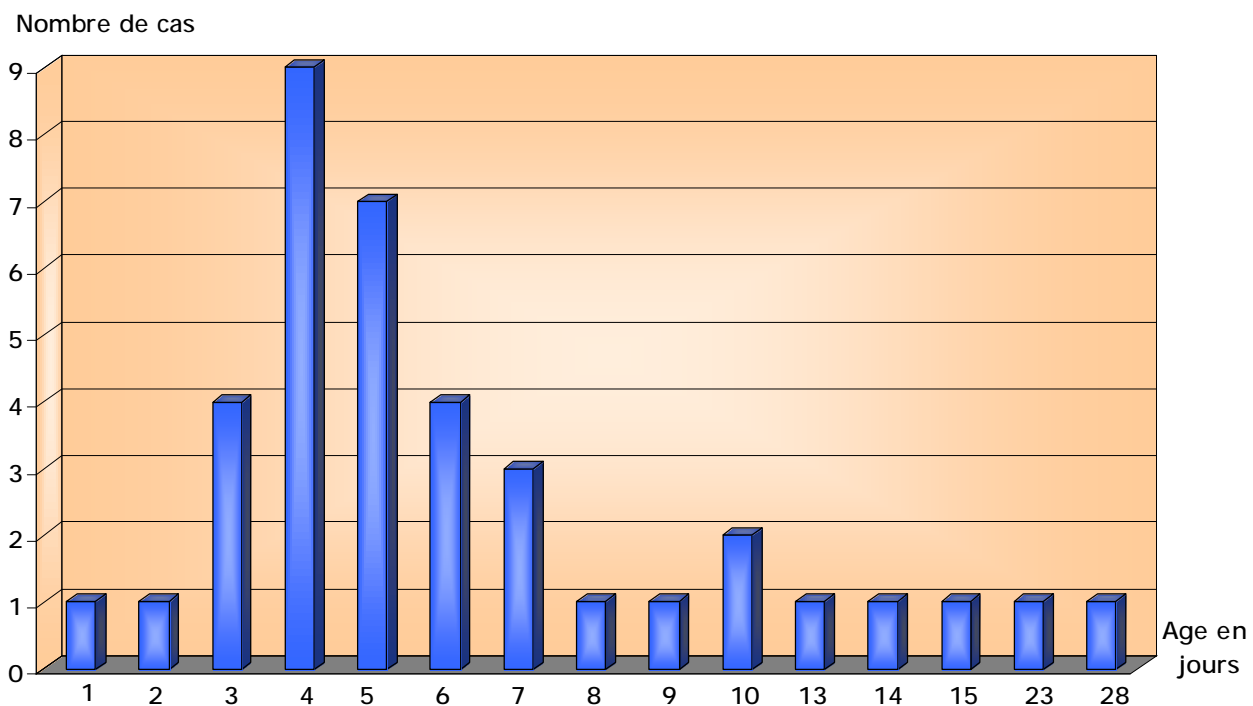
L'ictère intense indéterminé touchait 7 % de la totalité des nouveau-nés admis au service de néonatalogie au cours de la période de notre étude (n=547).



## 2/ Age d'admission.

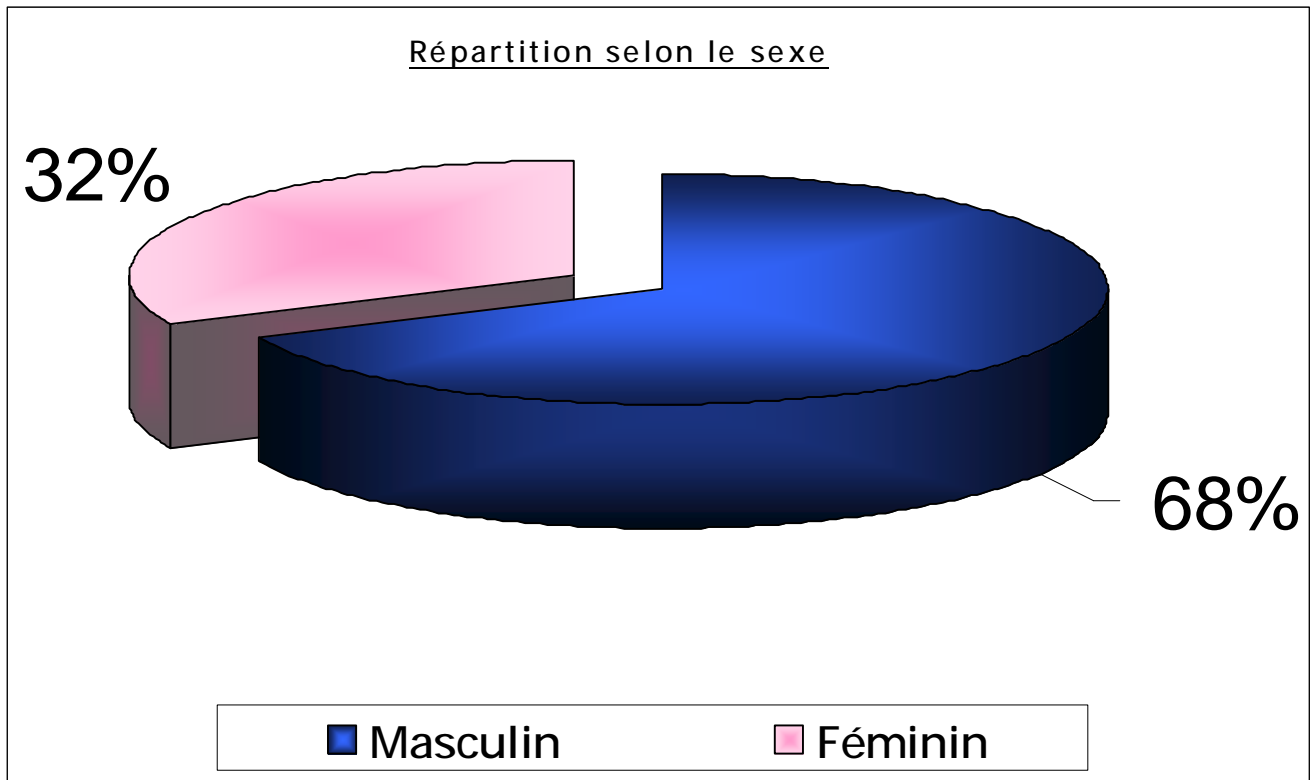
L'âge moyenne dans notre série est de 07 jours, 76 % des nouveau-nés ont un âge  $\leq 7$  jours avec des extrêmes allant de un à 28 jours.

Répartition des cas en fonction de l'age d'admission



### 3/ Sexe ratio.

La répartition selon le sexe montre une prédominance masculine de 68% (26 garçons) avec un sexe ratio de 2,2.



### 4/ Motif d'hospitalisation.

Le motif d'hospitalisation chez la totalité des nouveau-nés est l'ictère.

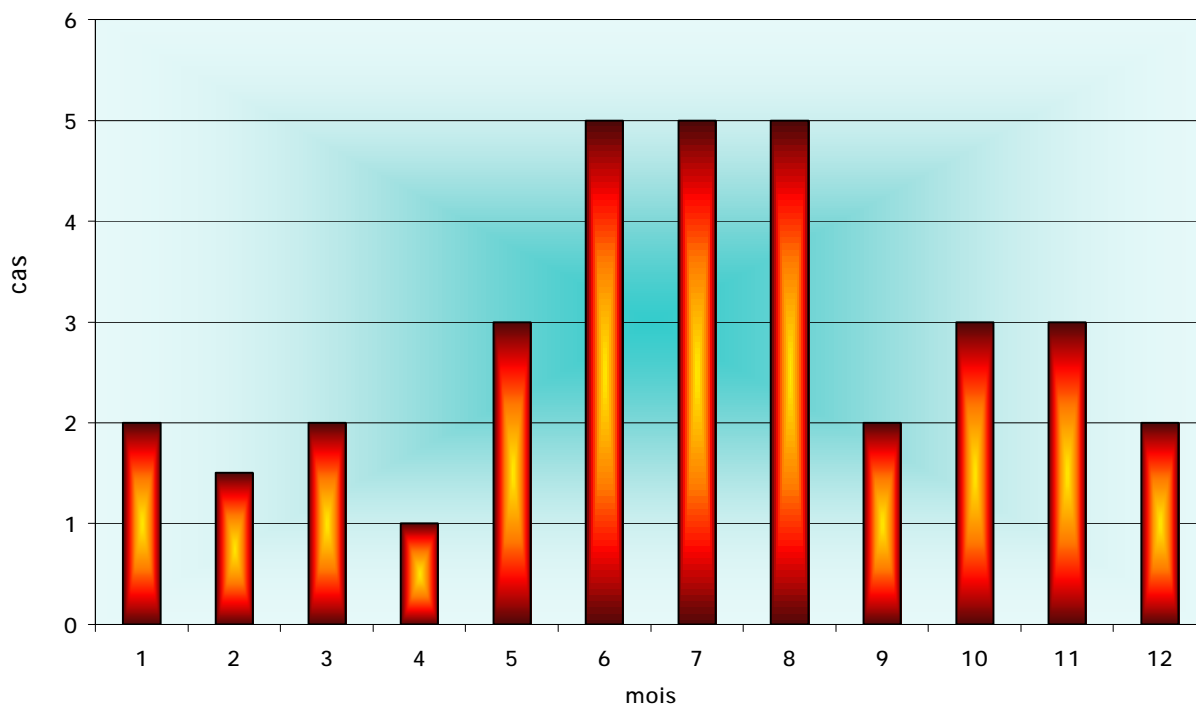
### 5/ Durée d'hospitalisation.

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre série est de 2,2 jours et une médiane de un jour avec des extrêmes allant de un à 17 jours.

## 6/ Incidence saisonnière .

Une prédominance, en période d'été, du nombre de nouveau-nés hospitalisés pour ictère intense d'origine indéterminée au sein du service de néonatalogie CHU Hassan II a été notée au cours de la période de l'étude soit 40%.

Répartition des cas en fonction du mois d'admission



### III/ Antécédents.

#### 1/ Caractéristiques maternelles.

Ø Consanguinité :

Parmi les parents des nouveau-nés couverts par l'étude, 3 cas présentent une consanguinité classée de premier degré soit 8%.

Ø Age maternel :

Dans notre étude la moyenne d'âge maternel est de  $27 \pm 5$  ans avec une tranche d'âge qui varie entre 18 et 40 ans.

Ø Gestation :

La moitié des mères sont primigestes tandis que la gestation varie entre 1 et 6.

Tableau 1 : La répartition des cas selon la gestation maternelle

	Nombre de femmes	%
Primigeste	21	55%
2 <sup>ème</sup> geste	7	19%
> 2 <sup>ème</sup> geste	10	26%

Ø Avortement : 4 cas d'avortements soit 10,5 %, avec un cas de môle hydatiforme.

Ø Antécédents de décès :

- 2 cas de MFIU soit 5,4 %
- 1 cas de mortalité néonatale précoce soit 2,6 %

Ø Transfusion sanguine : aucun cas d'antécédents transfusionnel chez la mère n'a été noté.

Ø Antécédents de prématurité et d'ictère néonatal dans la fratrie :

- les antécédents de prématurité dans la fratrie ont été notés chez 3 femmes soit 8 %.
- Les antécédents d'ictère néonatal intense dans la fratrie : 2 cas soit 5%, dont un est décédé à J5 de vie dans un contexte d'ictère.

## 2/ Grossesse actuelle.

Ø Suivi :

Dans notre étude 25 grossesses ont été suivies soit 71 % :

- Les sérologies ont été faites dans 8 cas.
- La recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) n'a été pratiquée en aucun cas au cours de la grossesse.

Ø Anamnèse infectieuse :

Dans notre étude, d'après l'interrogatoire, on a noté 11 nouveau-nés avec anamnèse infectieuse positive soit 30,6 % dont :

- 7 cas de leucorrhées soit 63 %, ont été associés à une infection urinaire dans 4 cas.
- 2 cas de rupture prématurée des membranes.
- un cas de liquide amniotique purée de pois et un cas de fièvre pendant l'accouchement.

Ø Pathologies associées : une mère a présenté une toxémie gravidique.

## 3/ Accouchement.

3-1/Lieu d'accouchement :

Dans notre étude 36 accouchements se sont déroulés dans des structures médicalisées soit 95%.

### 3-2/Voie d'accouchement :

Dans les 38 cas :

- 29 accouchements se sont déroulés par voie basse soit 76 %.
- 9 accouchements par césarienne soit 24 %.
  - 4 pour disproportion fœto-pelvienne
  - 2 pour souffrance fœtale aigue
  - 2 pour utérus cicatriciel + présentation dystocique
  - 1 pour dépassement de terme
- 6 accouchements dystociques soit 16 %
  - 4 cas d'utilisation de ventouse
  - 2 cas d'utilisation de forceps

### 3-3/Liquide amniotique :

Dans 25 cas soit 81%, le liquide amniotique était clair, teinté dans 5 cas et purée de pois dans un cas.

### 3-4/Age gestationnel :

82% des nouveau-nés sont à terme, 15.5% des cas sont des prématurés et un cas de dépassement de terme.

Tableau 2 : Répartition des nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel

Age gestationnel	Nombre de nouveau-nés
32-36 SA	6 (15,5 %)
37-41 SA	31 (82 %)
> 42 SA	1 (2,5 %)



### 3-5/APGAR :

25 nouveau-nés avaient un Apgar à 10 et un seul avait un Apgar à 6 à 5 minutes après la naissance, puis à 10 à 10 minutes.

### 3-6/Poids à la naissance :

Dans cette étude, 71% des nouveau-nés sont eutrophiques avec un poids moyen de  $3055 \pm 570$ g, 1 nouveau-né est macrosome et 7 nouveau-nés sont hypotrophes.

Tableau 3 : Répartition des cas en fonction du poids à la naissance.

Poids	Nombre	%
<2600g	7	18%
2600-4100g	27	71%
>4100g	4	11%
Total	38	100,0%

### 3-7/Allaitement :

Dans presque la moitié des cas, les nouveau-nés étaient nourris exclusivement au sein, et dans 24% des cas l'allaitement était artificiel.

Tableau 4 : Répartition des cas en fonction du mode d'allaitement

Alimentation	Cas	%
Sein	16	49%
Lait artificiel	8	24%
Mixte	9	27%
Total	33	100,0%

## IV/ Données cliniques.

### 1/ Début de la symptomatologie.

Dans 90% des cas l'ictère est apparu avant 3 jours, et dans un tiers des cas dans les 1<sup>ères</sup> 24h.

Tableau 5 : Répartition des cas en fonction de l'âge d'apparition d'ictère.

Début d'ictère	Cas	%
J1	13	34%
J2-j3	15	56%
J4-j7	4	10%
Total	38	100,0%

### 2/ Durée d'évolution de l'ictère avant l'admission.

La durée moyenne d'évolution de l'ictère avant l'admission est de 5 jours avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.

Tableau 6 : Durée d'évolution de l'ictère avant l'admission

Evolution avant admission	Nombre	%
J1-j3	21	57%
J3-j15	15	40%
>j15	1	3%

### 3/ Signes fonctionnels.

La symptomatologie initiale est assez pauvre. En dehors de l'ictère, une fièvre à 38° était présente chez 2 nouveau-nés chez qui l'infection néonatale est exclue biologiquement.

Tableau 7: Les signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre de nouveau-nés
Ictère	38
Urines foncées	8
Selles foncées	5
Fièvre	2

### 4/ Examen clinique.

L'examen physique est pauvre, en dehors de l'ictère intense, il a mis en évidence une légère prédominance des signes neurologiques.

Tableau 8: Les signes physiques

Signes physiques	Nombre de nouveau-nés
Diminution des RA	5
Hypotonie	4
BSS	4*
Détresse respiratoire	2
FA très large	1**
LCH	1

\*Les nouveau-nés avec BSS avaient des BT > 200mg (221 ; 255 ; 256 ; 218).

\*\* avec un bilan thyroïdien normal.

## V/ Données biologiques.

### 1/ Dosage de la bilirubine sanguine.

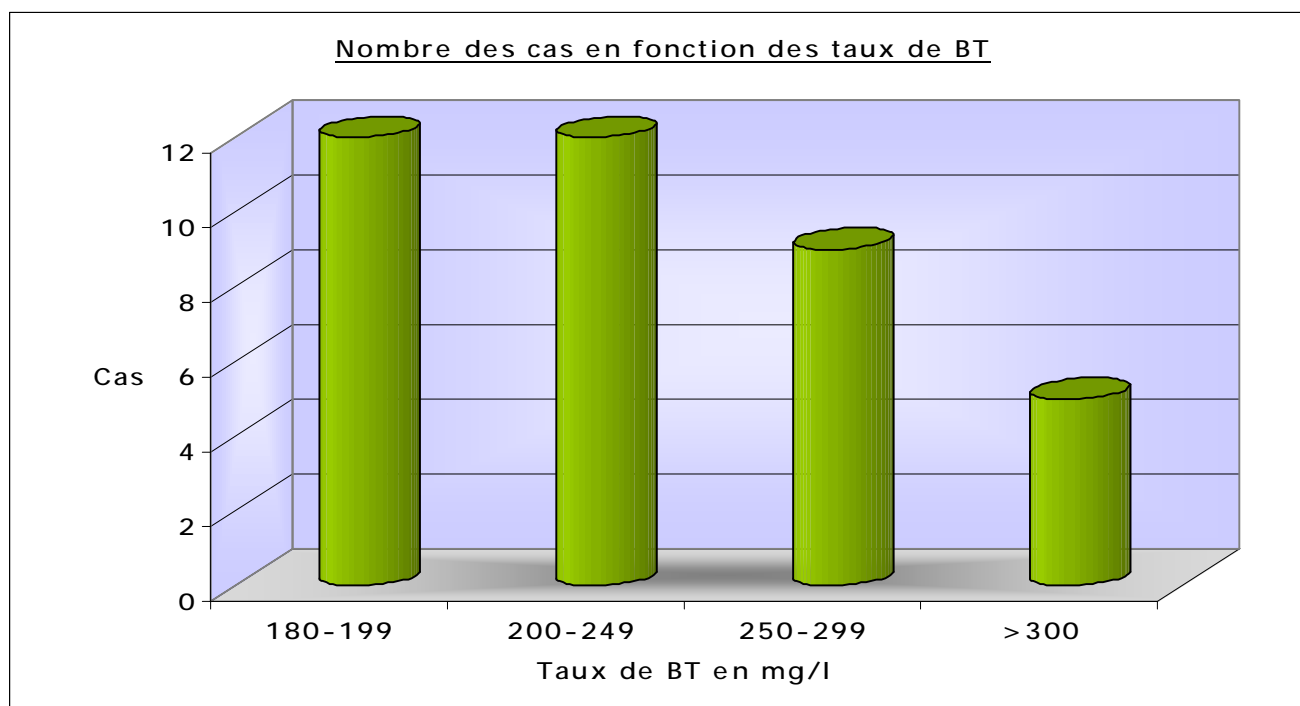
Réalisé à l'admission (en moyenne le 7ème jour de vie) chez tous les nouveau-nés inclus dans l'étude.

1-1/La bilirubine totale :

Le taux moyen de la bilirubinémie totale est de  $245 \pm 69$  mg/l avec une médiane de 230mg/l, un minimum de 180mg/l et un maximum de 512mg/l.

Tableau 9 : Répartition des cas en fonction des taux de la bilirubine totale

bilirubine totale (mg/l)	Nouveau-nés N=38	%
180-199	12	32%
200-249	12	32%
250-299	9	23%
>300	5	13%



1-2/Bilirubine libre :

Le taux moyen de la bilirubinémie libre est de  $225 \pm 52$  mg/l, ses valeurs varient entre 168 et 388 mg/l.

1-3/Bilirubine libre / bilirubine totale :

Le rapport bilirubinémie libre sur bilirubinémie totale varie entre 0,60 et 0,99.

Il est  $>0,90$  dans 87% des cas

## 2/ Groupage ABO/Rhésus.

Il a été recueilli chez 21 nouveau-nés et 26 mères inclus dans notre étude.

2-1/Système ABO :

Le groupe O est le plus fréquent chez presque la moitié des nouveau-nés suivi par le groupe A. De même, pour les mères, le groupe O est le plus fréquent puis le groupe A.

Tableau 10 : Répartition des cas en fonction du groupage ABO

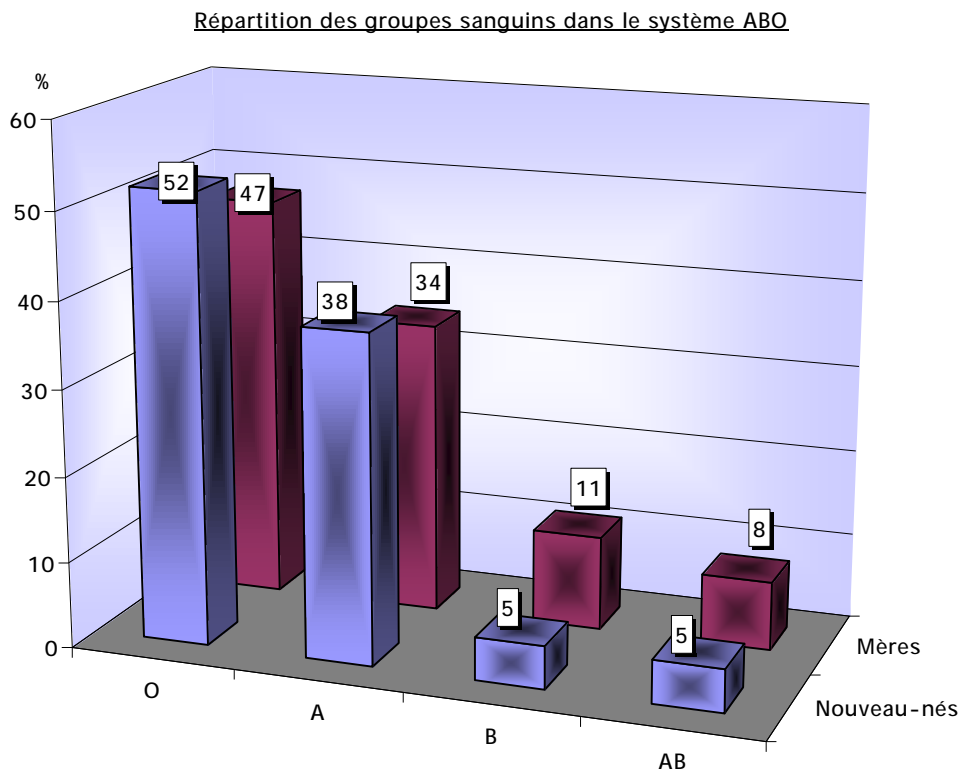
GROUPE SANGUIN	Nouveau-nés n=21		Mères n=26	
	Cas	%	Cas	%
O	11	52	12	47
A	8	38	9	34
B	1	5	3	11
AB	1	5	2	8

## 2-2/Système Rhésus :

La majorité des nouveau-nés et des mères inclus dans notre étude ont un rhésus positif.

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction du groupage rhésus

GROUPE SANGUIN	Nouveau-nés n=21		Mères n=26	
	Cas	%	Cas	%
Rhésus positif	18	86	23	89
Rhésus négatif	3	14	3	11



## 3/ Test de Coombs.

Réalisé chez 16 nouveau-nés soit 42% des cas, le test de Coombs s'est révélé négatif dans tous les cas.

Le test de Coombs indirect est réalisé chez une mère et il s'est révélé négatif.

#### 4/ NFS.

32 de nos malades ont bénéficié d'une numération formule sanguine qu'elle n'a pas révélé d'anomalies particulières.

#### 5/ Autres examens en fonction de l'orientation clinique.

##### 5-1/Bilan thyroïdien :

Des dosages de TSHus, T3 et T4 ont été réalisés chez 6 cas soit 16%, les résultats ont été normaux chez tous les malades.

##### 5-3/Bilan hépatique :

Des GOT/GPT sont réalisées chez 2 malades, un taux de GOT= 250 UI/l (5fois la normale) est retrouvé chez un malade.

##### 5-3/Dosage de G6PD :

Un dosage de la glucose-6-phospho-deshydrogénase a été demandé pour 1 malade mais non réalisé.

##### 5-4/Dosage de pyruvate kinase :

Aucun des malades n'a bénéficié d'un dosage du pyruvate kinase

##### 5-6/CRP :

Réalisée à l'admission chez 31 des nouveau-nés, le dosage de la protéine C réactive fluctuait entre 0 et 11,5 mg/l avec une moyenne de 3,30 mg/l

##### 5-7/ECBU :

Il a été pratiqué chez 8 nouveau-nés dont les résultats se sont révélés négatifs dans tous les cas.

##### 5-8/Hémoculture, sérologie d'embryo-fœtopathies :

Aucun nouveau-né n'a bénéficié de ces bilans.

## VI/ prise en charge thérapeutique.

### 1/Photothérapie.

La photothérapie intensive a constitué le traitement de première intention pour la totalité des malades inclus dans notre étude, réalisée en discontinu et partagée sur une à 3 séances, d'une durée chacune allant de 6 à 12h en fonction de la sévérité et de l'évolution de l'ictère.

La durée totale de photothérapie intensive était de 458h soit en moyenne 12h/nouveau-né.

Un seul malade a nécessité une photothérapie en continu précédant une exsanguino-transfusion.

#### Répartition des cas en fonction du nombre de séance de photothérapie

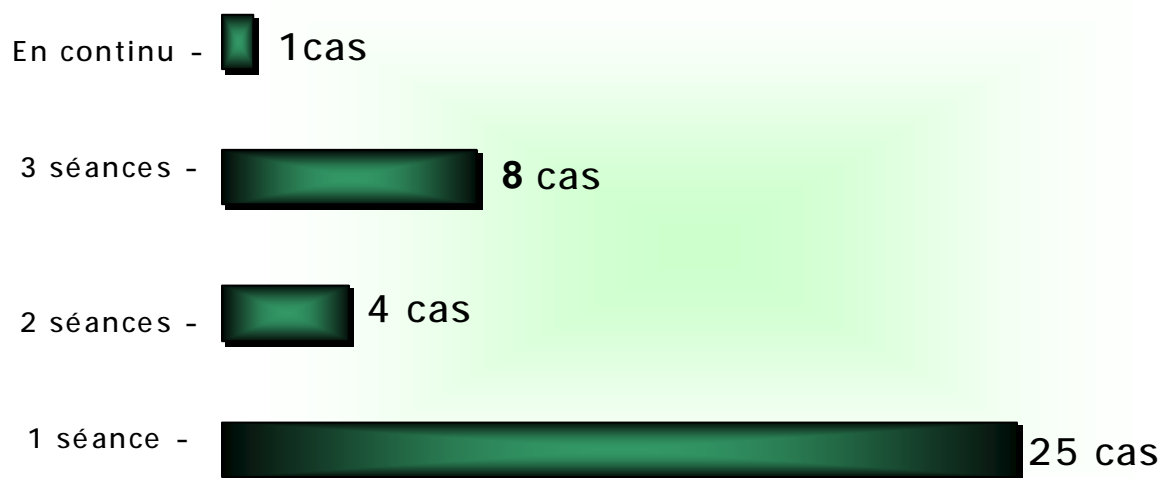


Tableau 12 : Répartition des cas en fonction de la durée de photothérapie intensive

Nombre d'heure	Cas n=38	%
≤12h	27	71%
12h-24h	8	21%
>24h	3	8%



## 2/ Exsanguino-transfusion.

Elle a été indiquée chez 4 nouveau-nés soit 11 % et réalisée chez 3 parmi eux.

## 3/ Autres.

### 3-1/Transfusion.

La transfusion du PFC est réalisée chez un seul nouveau-né, prématuré de 33 SA et présentant un Syndrome hémorragique.

### 3-2/Antibiothérapie.

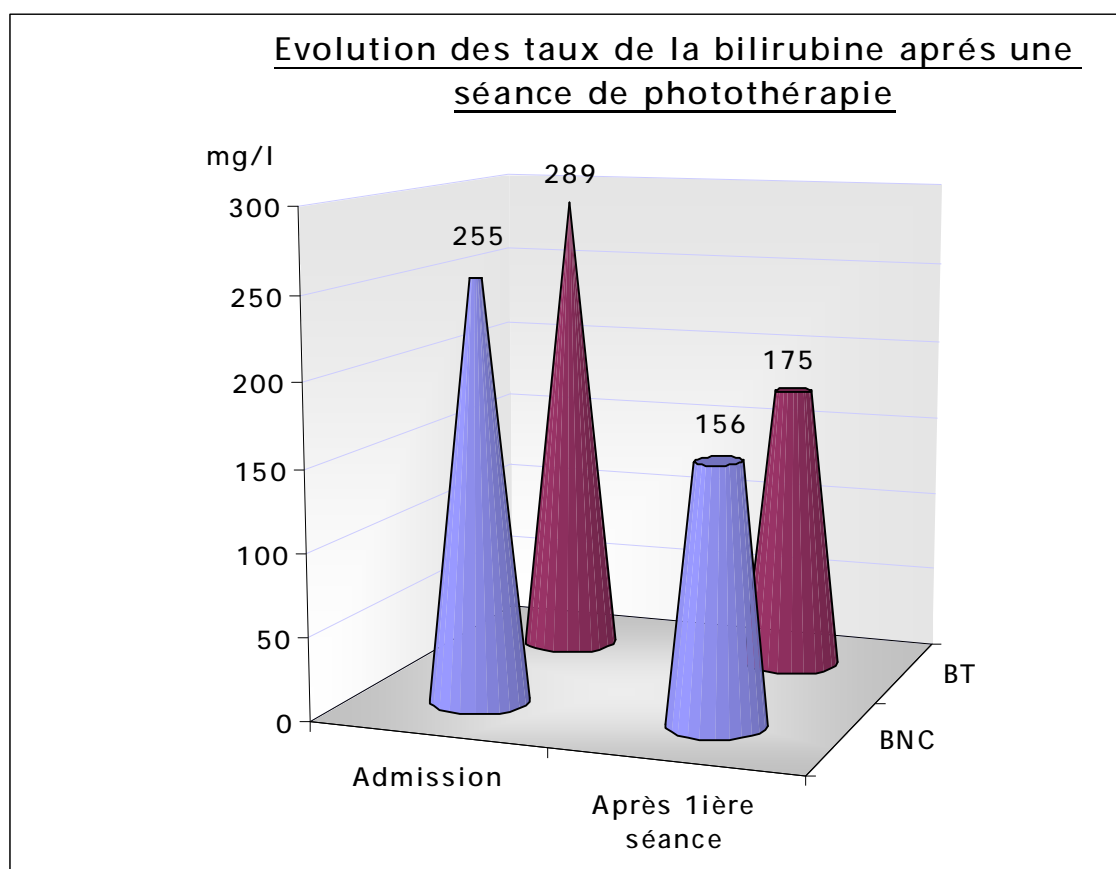
Administrée par voie parentérale chez 7 cas à base de Cefotaxime et d'aminosides, malgré un bilan infectieux négatif.

## VII/ Surveillance.

La surveillance de l'évolution des malades hospitalisés intéressant notre série, est basée sur des critères cliniques : la régression de l'ictère, la prise de poids et une bonne prise du biberon.

Le dosage de contrôle de la bilirubine totale et libre après la première séance de photothérapie, a été effectué chez 15 nouveau-nés et a montré une dégression de 40% en moyenne de la BT et de même pour la BNC, un 3<sup>ème</sup> dosage effectué chez 9 nouveau-nés et a montré une diminution de plus de la moitié.

Pour le reste des nouveau-nés, l'évaluation de la disparition de l'ictère a été jugée cliniquement.



## VIII/ Evolution.

Au cours de l'hospitalisation qui était courte (en moyenne 2,2 jours médiane de 1jour), l'évolution globale a été marquée par la régression de l'ictère après la mise en route du traitement.

La régression de l'ictère après la 1<sup>ère</sup> séance de photothérapie intensive est observée chez 23 cas soit 60% des nouveau-nés, la persistance chez 13 cas et l'ascension des taux de BT chez 2 cas.

## IX/ Recul.

Le suivi des patients consistait à les convoquer de façon régulière pour évaluation clinique.

5 nouveau-nés (13%) ont été revus en consultation avec bonne évolution clinique, 20 familles (52%) ont été contactées par téléphone durant cette étude et elles rapportaient une bonne évolution clinique des nouveau-nés concernés.

2 nouveau-nés ont été réadmis pour récurrence de l'ictère consécutivement au 4<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> jour après leurs sorties. Ils ont Bénéficié d'une séance de photothérapie intensive, puis ils sont sortis dans le même jour.

## I/ Définition et cadre nosologique.

Il est bien difficile, à travers la littérature, de définir avec précision les critères de gravité d'un ictère. Les critères biologiques varient selon l'âge gestationnel du nouveau-né, selon son âge, voire selon la pathologie en cause et les traitements associés. La cause est à prendre en compte : un ictère hémolytique, notamment, est considéré de moins bon pronostic. Un contexte physiopathologique susceptible d'altérer la barrière hémato-encéphalique (BHE), comme l'hypoxie, l'hypoglycémie, l'infection néonatale, la prématurité, est habituellement considéré comme un facteur de gravité [70].

De fait, les études qui ont analysé les attitudes des pédiatres néonatalogistes face à un ictère néonatal ont montré une grande hétérogénéité des critères d'inclusion.

Des séries récentes étudiant les ictères néonataux intenses se sont basées sur des facteurs biologiques : ils ont pris comme critère d'inclusion le taux sanguin de BT : Hacer et al. en 2010 [8] et Micheal et al. en 2006 [11] ont étudié des nouveau-nés ayant respectivement des taux de  $BT \geq 170 \text{mg/l}$  et  $\geq 250 \text{mg/l}$ , de même dans notre étude, nous avons inclus les nouveau-nés ayant un taux de BT maximal  $\geq 180 \text{mg/l}$ . Jon et al. ont inclus les nouveau-nés ayant des taux de BT dépassants le 95ème percentile (se situent dans la zone à haut risque) [7].

D'autres séries ont considéré comme grave, les ictères néonataux traités par photothérapie intensive [34] ou exsanguino-transfusion [12 ; 13].

En l'absence de nomination commune, différents appellations sont attribuées à l'ictère néonatal d'origine indéterminé : « Idiopathic neonatal jaundice » [74], « Jaundice without any identifiable pathologic cause » [42] , « Jaundice of unknown aetiology » [6], « Idiopathic hyperbilirubineamia » [8], « Jaundice with no clear diagnosis » [7].

## II/ Historique.

La première description de l'ictère chez le nouveau-né a été faite par Hervieux en 1847 [2], il réalisa 44 autopsies d'enfants ictériques et fit des observations cliniques sur de nombreux enfants. Plusieurs signes cliniques décrits par Hervieux s'avèrent être toujours exacts à ce jour tel que la nature bénigne de l'ictère dans la majorité des cas, l'apparition de l'ictère dans les 2 à 4 premiers jours de vie, sa disparition en moins de 2 semaines, et enfin la progression cranio-caudale de l'ictère [3].

C'est Orth en 1875 qui publia les résultats d'une autopsie d'un enfant à terme mort d'ictère en décrivant une intense coloration jaune du ganglion basal, du 3<sup>ème</sup> ventricule, de l'hippocampe et de la partie centrale du cervelet [4]. Puis en 1904, Schmorl, après avoir réalisé 120 autopsies de nouveau-nés, a mis en évidence 2 types d'atteinte cérébrale due à l'ictère : une première forme avec une coloration jaune diffuse de l'ensemble du tissu cérébral et une deuxième forme avec une coloration jaune circonscrite au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus, du cervelet, et des noyaux des nerfs crâniens (surtout le noyau du nerf auditif et les noyaux des nerfs oculomoteurs) [3]. Schmorl appela cette 2<sup>ème</sup> forme le « kernicterus » ou ictère nucléaire [5]. En 1960 Dyre a mené une étude prospective sur 3 ans qui s'intéresse à la relation entre l'ictère nucléaire et les ictères d'étiologies inconnues, 8 cas (1%) suspects d'ictère nucléaire dont un seul a été confirmé à l'autopsie [6].

L' « American Academy of pediatrics » a adopté en 1994 les règles de conduite concernant l'ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né à terme sain [1], avec des indications précises de la photothérapie et de l'EST, dont la dernière révision est publiée en 2004 [38].

Actuellement les études sont plus poussées et abordent l'aspect génétique de l'ictère néonatal [10], d'ailleurs Hacer et al. ont mené en 2010 un travail sur le polymorphisme génétique dans l'ictère néonatal d'origine indéterminée [8].

## II/ Epidémiologie.

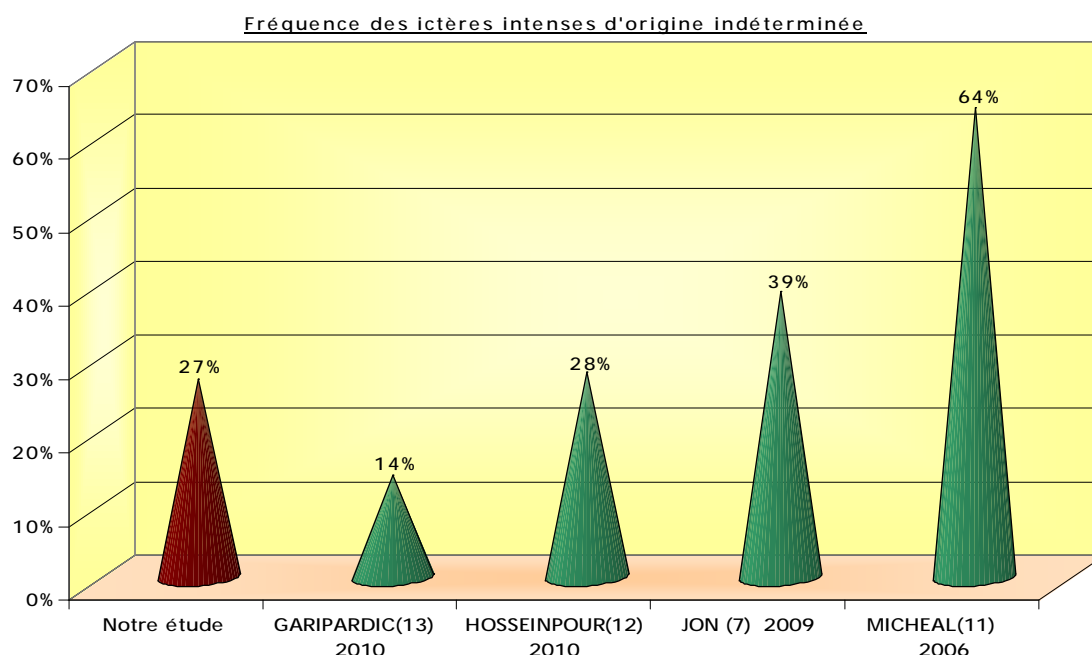
### 1/ La fréquence de l'ictère intense.

L'incidence de l'ictère intense du nouveau-né est mal connue en raison de l'absence de définition établie, de sa variabilité selon les origines géographiques, les taux d'allaitement maternel, la fréquence des différents groupes sanguins et des sorties précoces des maternités.

L'incidence au Royaume-Uni, selon une étude prospective 2003-2005, était de 7,1/100000 naissances vivantes (BT maximale >300mg/l) [1]. Aux Etats Unis une fréquence de 4,6% a été notée [7]. Au Maroc, cette incidence n'est pas connue.

### 2/ La fréquence de l'ictère intense d'origine indéterminée.

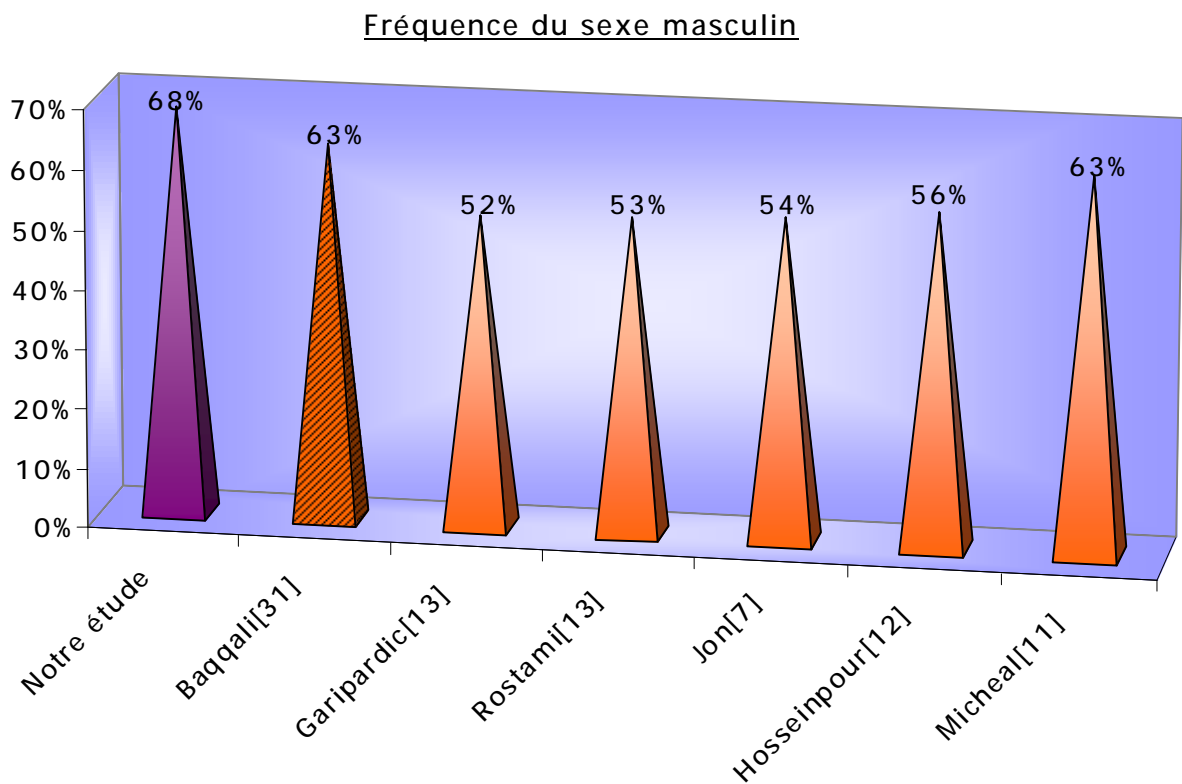
La fréquence des ictères d'origine indéterminée est variable en fonction des études, selon une étude prospective menée en 2006 au Canada parmi 258 nouveau-nés présentant une HB sévère 165 cas restent sans cause identifiée soit 64% [11]. Des fréquences plus basses ont été notées : 39% aux Etats-Unis [7], 28% en Iran [12] et 14% en Türkiye [13]. Dans notre série ils représentent 27% parmi les ictères néonataux.



### 3/ Le sexe ratio.

Le sexe masculin, indépendamment d'autres facteurs, est plus souvent associé à une HB néonatale que le sexe féminin [37].

Le sexe ratio dans notre étude rejoint les résultats retrouvés chez les nouveau-nés ayant un ictère intense [10 ; 11 ; 12 ; 13], et ayant un ictère toutes causes confondues [31].





### III/ Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie(HB).

L'HB du nouveau-né est due, en général, à une accumulation de la bilirubine non conjuguée (BNC). Cette accumulation peut être secondaire à une production excessive de bilirubine, et/ou à une élimination déficiente le plus souvent liée à une anomalie de la conjugaison au niveau de l'hépatocyte ou enfin à une augmentation de la réabsorption intestinale.

La connaissance du métabolisme de la bilirubine est importante pour rechercher l'étiologie d'une HB. Cependant, il est possible qu'aucune étiologie ne soit retrouvée.

#### 1/ Formation de la bilirubine.

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hème, celui-ci étant le seul substrat possible. L'hème présent au sein de l'hémoglobine et d'autres hémoprotéines comme la myoglobine, les cytochromes, les catalases, les peroxydases. La destruction de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes sénescents circulants est responsable d'environ 75% de la production journalière de bilirubine du nouveau-né. Les autres sources de production sont d'une part le catabolisme de l'hème libre et de l'hème contenu dans les autres hémoprotéines et d'autre part la lyse d'érythroblastes ou d'érythrocytes non sénescents [15].

Le nouveau-né à terme synthétise environ 8,5 mg de bilirubine/Kg/jr, ce qui correspond à plus du double de la production journalière de bilirubine d'un adulte [16].

La dégradation de l'hème a lieu au niveau du réticulum endoplasmique des tissus réticulo-endothéliaux (rate, foie et moelle osseuse) mais aussi dans d'autres tissus [17]. Son oxydation est catalysée par l'hème-oxygénase et produit de la biliverdine qui est elle même réduite par la biliverdine-réductase pour synthétiser la bilirubine.

L'hème-oxygénase est huit fois plus concentrée dans le foie du nouveau-né que dans celui de l'adulte [18]. Elle est stimulée par le jeûne, le stress et certaines toxines [19].

La synthèse importante de bilirubine chez le nouveau-né est en partie expliquée par une durée de vie plus courte des érythrocytes fœtaux (88 jours), une masse de globules rouges élevée par rapport au poids de l'enfant, et une production de bilirubine non érythrocytaire non négligeable [16].

## 2/ Transport et conjugaison de la bilirubine.

Au cours de son cheminement vers le foie, la bilirubine peut se lier aux membranes des cellules muqueuses ou cutanées et provoquer l'ictère cutanéomuqueux. Puis la bilirubine est captée avidement par les protéines de surface de l'hépatocyte et se lie à des transporteurs intracellulaires dont la ligandine (ou protéines Y ou Z) [62].

La ligandine est faiblement synthétisée au cours de la vie fœtale, sa synthèse augmente au cours des premiers jours de vie, elle est inductible par le phénobarbital [15].

La bilirubine est transportée jusqu'au réticulum endoplasmique où a lieu la conjugaison à l'acide uridine diphospho-glucuronosyl (UDPG), catalysée par l'UDPG transférase (UDPGT) [62]. La synthèse de l'UDPGT est déterminée par un gène localisé sur le chromosome 2 (locus 2q37). Ce gène est composé de 4 exons communs, de 13 exons variables (A1 à A13) et d'un promoteur qui régule son expression [62].

La complexité de cette carte génomique peut expliquer en parti la fréquence des ictères néonataux d'origine indéterminée, par exemple on a mis en évidence des mutations de l'exon A1 et du promoteur qui peut affecter la conjugaison de la bilirubine, c'est le cas de la maladie de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar.

Pendant la période fœtale, entre 17 et 30 SA, l'activité de l'UDPGT au niveau du foie est seulement à 0,1% des valeurs de l'adulte et cette activité augmente à 1% entre 30 et 40 SA [49]. D'où l'utilisation du passage transplacentaire comme voie prédominante de l'élimination de la bilirubine.

A la naissance l'activité de l'UDGPT s'accroît au cours des premières semaines de vie pour atteindre une activité identique à celle de l'adulte entre 6 et 14 semaines d'âge post-natal [49].

### 3/ Excrétion et réabsorption de la bilirubine.

Chez l'adulte, la bilirubine conjuguée est réduite en stercobiline et en urobiline par des bactéries intestinales, une faible fraction est hydrolysée en BNC puis est réabsorbée dans la circulation portale.

Chez le nouveau-né, l'intestin est quasiment stérile et la réduction de la bilirubine en stercobiline ne peut se faire. La BNC est réabsorbée et intègre le cycle entéro-hépatique [15]. Le méconium contient d'importantes quantités de bilirubine qui peuvent être réabsorbées si l'élimination méconiale est retardée.

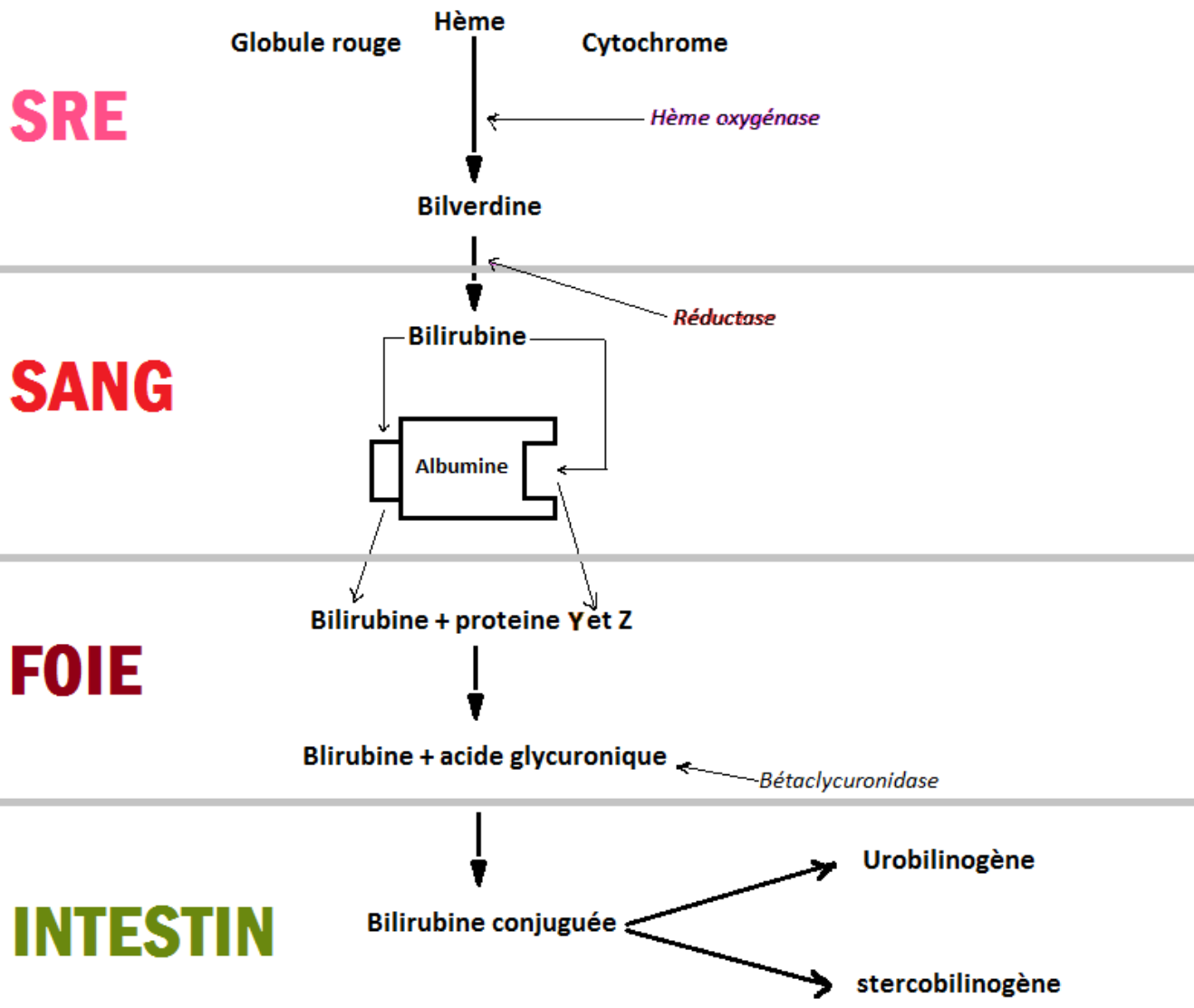


Fig.1 : Métabolisme de la bilirubine, de sa synthèse à son excrétion

\* SRE : système réticulo-endothélial

#### 4/ Rôle antioxydant de la bilirubine.

Malgré sa potentielle toxicité, la bilirubine peut avoir un rôle physiologique important et bénéfique: en effet, au cours d'un stress oxydatif dans un contexte d'infection, d'hypoxie ou d'ischémie, l'environnement cellulaire est exposé à une importante concentration de radicaux libres qui sont captés par la bilirubine, celle-ci s'oxyde et se transforme en biliverdine [75 ; 42].

Chez le nouveau-né, il semble qu'il existe une relation positive entre le taux de bilirubinémie et l'activité antioxydante [20 ; 731. La bilirubinémie de nouveau-nés malades atteints d'insuffisance cardiaque ou de sepsis est plus basse que celle des enfants sains [42], suggérant que de la bilirubine est consommée pour faire face au stress oxydatif [21].

#### 5/ Physiopathologie de la neurotoxicité de la bilirubine.

La toxicité neurologique de la bilirubine, substance potentiellement mortelle, est décrite depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

En situation physiologique, il existe un taux de bilirubine intracellulaire bas. Mais en cas d'augmentation de sa biodisponibilité la bilirubine exerce sa toxicité en altérant certaines fonctions vitales de la cellule aboutissant à une apoptose ou une nécrose cellulaire [22].

##### 5-1/Mécanismes d'entrée de la bilirubine dans le cerveau :

Lors d'une HB, la bilirubine diffuse dans le cerveau mais sa concentration dans le LCR et au niveau des cellules cérébrales est limitée par un retour actif de la bilirubine vers le plasma grâce à des protéines spécifiques de transport [23]. Ces mécanismes en situation physiologique protègent le cerveau de l'HB. Cependant dans certaines situations, ils sont dépassés [23].

Une analyse génétique des protéines de transport a été menée par Huang et al [24], qui ont mis en évidence différents variants géniques de ces protéines. Cela peut expliquer en partie la susceptibilité interindividuelle à la bilirubine. L'inhibition de ces protéines par des médicaments est aussi possible. En effet, la ceftriaxone, l'érythromycine, la rifampicine, le vérapamil et le propranolol ont été identifiés comme inhibant l'action des glycoprotéines-P provoquant une augmentation des concentrations intracérébrales de bilirubine [25 ; 26].

#### 5-2/Concept de la bilirubine libre :

Chez un nouveau-né malade, la capacité de liaison de l'albumine est plus basse que chez un nouveau-né sain, et le taux d'albumine plasmatique est souvent plus bas, il en résulte une capacité de liaison beaucoup plus faible [27]. D'autres facteurs tel que l'administration d'acides gras, le pH, l'administration de certains médicaments ont été incriminés pour affecter la liaison de la bilirubine à l'albumine. [28 ; 29]. Certains médicaments ayant une forte affinité pour l'albumine peuvent entrer en compétition avec le site de fixation de la bilirubine à l'albumine.

Robertson et al ont étudié les effets de nombreux médicaments utilisés en néonatalogie sur le déplacement de la bilirubine liée à l'albumine [30]. Les médicaments considérés comme dangereux sont ceux qui augmentent de plus de 20% la concentration de bilirubine libre. La liste de ces médicaments comprend plusieurs antibiotiques de la famille des bêta-lactamines dont la ceftriaxone qui est remplacée en pratique par le cefotaxime, et d'autres antibiotiques de la famille des sulfamides qui sont peu utilisés en néonatalogie.

### 5-3/ Mécanismes biochimiques de la neurotoxicité :

La bilirubine libre a un effet toxique direct sur le système nerveux et interfère avec différentes fonctions vitales de la cellule.

Tout d'abord, elle est à l'origine d'une altération de la régulation des flux calciques qui provoquent un œdème cellulaire et une accumulation intracellulaire de calcium, mais aussi de sodium et de chlore qui peuvent déclencher les mécanismes d'apoptose ou provoquer une nécrose cellulaire [22].

## IV/ FACTEURS DE RISQUE ANAMNESTIQUES.

L'évaluation clinique doit entrer dans une évaluation globale de l'enfant, prenant en compte les antécédents familiaux et maternels, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'âge gestationnel, et le poids à la naissance.

### 1/ Antécédents.

1-1/Antécédents maternels :

L'analyse anamnestique des antécédents de nos cas a objectivé que l'âge maternel moyen est aux alentours de 27ans, et que 55% des mères sont des primigestes.

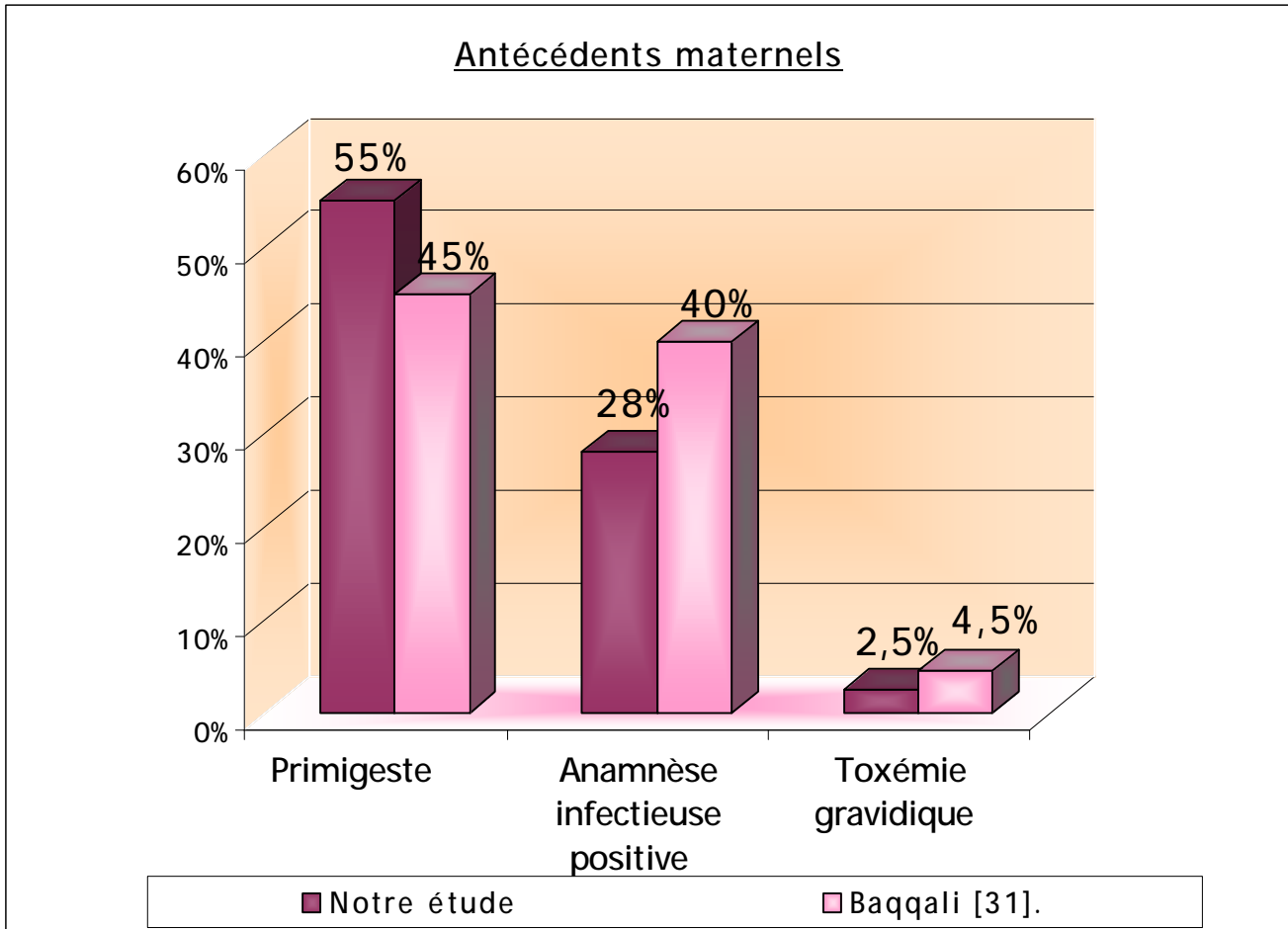
Ces résultats sont comparés avec ceux d'une étude sur les ictères néonataux toutes causes confondues réalisée dans le même service en 2002-2003 [31].

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 13 : Antécédents maternels

	Notre étude N=38	Ictère néonatal toutes causes confondues [31] N=111
Age maternel moyen $\pm$ DS	27 $\pm$ 5	26
Primigeste (%)	55%	45%
Anamnèse infectieuse positive (%)	28%	40%
Toxémie gravidique (%)	2,5%	5%





1-2/Consanguinité/ ictère dans la fratrie :

L'antécédent d'ictère sévère dans la fratrie est reconnu comme facteur de risque d'HB, le risque étant 3 à 12 fois plus élevé selon le degré de sévérité de l'ictère dans la fratrie [32].

Trois nouveau-nés dans notre série sont issus d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré soit 8%, la même fréquence a été retrouvée dans la série des ictères néonataux toutes causes confondues [31].

Un cas similaire dans la fratrie est retrouvé dans 5% et 10% des cas respectivement dans notre étude et celle des ictères néonataux toutes causes confondues [31].

### 1-3/Age gestationnel :

La répartition en âge gestationnel est superposable entre notre population et la population des ictères néonataux toutes causes confondues [31].

Tableau 14 : âge gestationnel

Age gestationnel	Notre étude		Baqqali [31]	
	Nombre	%	Nombre	%
<37	6	15,5%	20	16%
37-42	31	82%	90	81%
>42	1	2,5%	1	0,90%

Plus l'âge gestationnel est bas, plus le risque d'HB néonatale est important [2 ; 33]. Ce risque est supérieur chez les nouveau-nés de 36 à 38 semaines d'aménorrhée (SA) par rapport à ceux de plus de 40 SA [33], et l'étude de Maisels et al [14] montre que ces enfants ont 7 à 8 fois plus de risque d'être réhospitalisés pour une HB sévère que les enfants de plus de 40 SA.

### 1-4/Poids à la naissance :

Les nouveau-nés de faible poids à la naissance sont plus exposés à une HB que ceux de poids normal [2 ; 33].

Le poids à la naissance constitue, couplé à l'âge gestationnel et la bilirubinémie, un élément primordial dont dépend la prise en charge de l'ictère néonatal.

La moyenne du poids à la naissance dans notre population est de  $3055 \pm 570$  g avec un minimum de 1650 g et un maximum de 4400g. Ces résultats sont comparables aux données de la littérature [38 ; 7 ; 12 ; 8]

Tableau 15 : poids à la naissance.

	Notre étude	Ictère intense d'origine indéterminé OZKAN [42]	Ictère intense d'origine indéterminé HACER [8]	Ictère intense [7]	Ictère intense HOSSEINPOUR [12]
Poids à la naissance (g±DS)	3055±570	3162± 498	3393±276	3315	2972±579
Intervalle	1650-4400	2750_4250	2800-3880	2777_4036	-

Les nouveau-nés macrosomes nés de mères diabétiques ont fréquemment un ictère au cours des premiers jours de vie [18 ; 21]. Ces nouveau-nés sont plus souvent confrontés lors de la naissance à une dystocie provoquant une hypoxie fœtale qui est à l'origine d'une élévation de la production d'érythropoïétine [19].

#### 1-5/Allaitement :

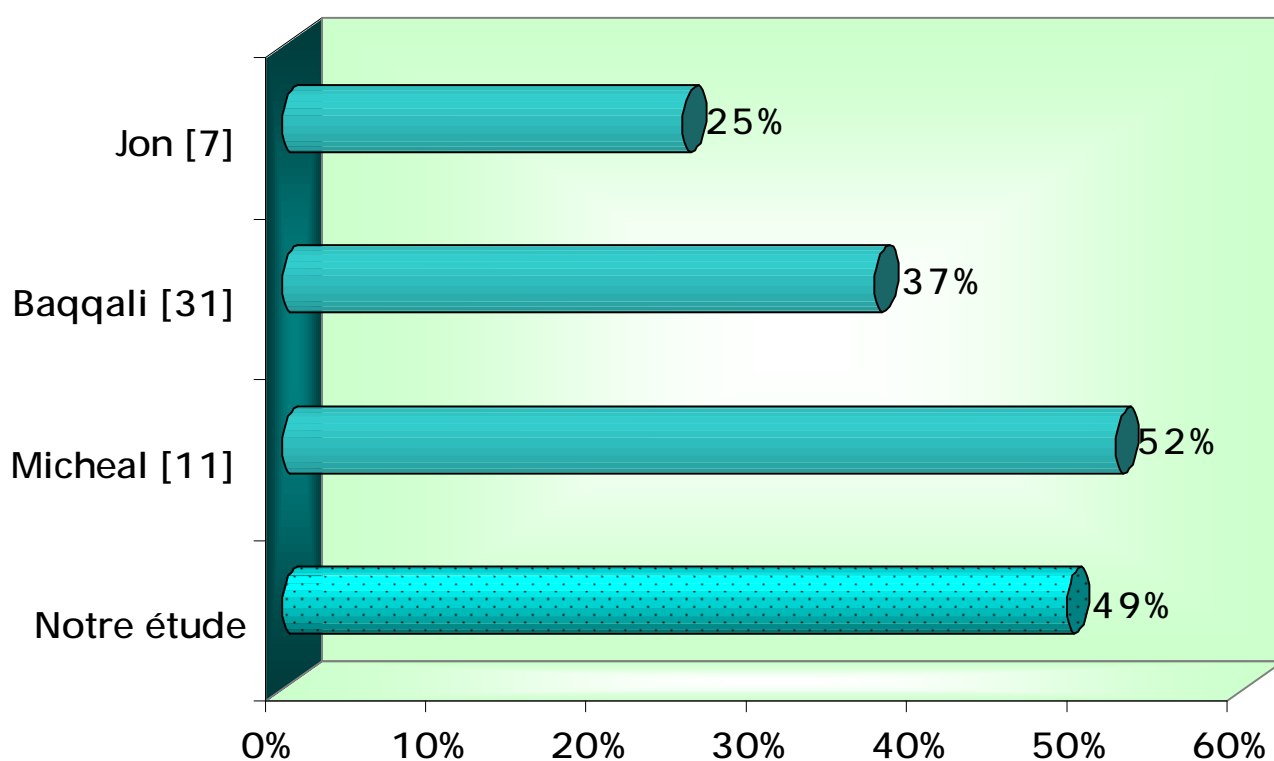
De multiples études ont démontré au cours des 25 dernières années une forte association entre l'allaitement maternel et l'HB du nouveau-né [5]. L'étude de Schneider [68] met en évidence un risque 3 fois plus important pour les nouveau-nés recevant un allaitement maternel d'avoir une BT >120 mg/l par rapport aux enfants recevant un allaitement artificiel, et un risque 6 fois plus important d'avoir une BT >150mg/l.

L'association de plusieurs mécanismes (augmentation du cycle entéro-hépatique, diminution de la glucurono-conjugaison) est probablement à l'origine de l'ictère au lait de mère [5].

La poursuite de l'allaitement maternel est préconisée chez les enfants ictériques à terme et proches du terme ne présentant pas d'autres pathologies associées [38].

Presque la moitié des nouveau-nés inclus dans notre étude étaient allaités exclusivement au sein.

### Allaitement (sein exclusif)



#### 1-6/Accouchement :

Plusieurs études ont montré que le clampage tardif du cordon et les extractions instrumentales par forceps ou ventouse sont des facteurs favorisant reconnus de l'ictère intense. Les extractions instrumentales étant peut-être à l'origine d'une stimulation de l'hème-oxygénase liée au stress [19].

L'utilisation d'ocytocine au cours du travail augmente l'incidence de l'HB néonatale [19 ; 14 ; 36]. Mais il existe une controverse [37] et le mécanisme en cause n'est pas bien défini.

L'anesthésie péridurale surtout avec l'utilisation de bupivacaïne est aussi incriminée [33].

Des taux relativement importants de césariennes et d'accouchements instrumentaux sont marqués dans notre étude par rapport aux données de la littérature [31 ; 6 ; 7].

Tableau 15 : Voies d'accouchement

	Notre étude N=38	Ictère néonatal toutes causes confondues [31] N=111
Accouchement instrumental	16%	4%
Césarienne	24%	6%

## 2/ L'aspect clinique.

### 2-1/Description de l'ictère :

L'ictère peut être détecté à l'inspection par le clinicien. Son dépistage repose sur l'examen systématique du nouveau-né par l'équipe soignante de la maternité au moins 2 fois par jour [38].

Le diagnostic est facilité par une pression digitale sur la peau du nouveau-né qui permet de « blanchir » la peau et de révéler la couleur sous-jacente de la peau et du tissu sous muqueux [38]. Il est préférable d'examiner l'enfant à la lumière du jour, et de prendre en compte l'évolution naturelle cranio-caudale de l'ictère, Kramer et al, ont décrit cette évolution en 5 stades [39].

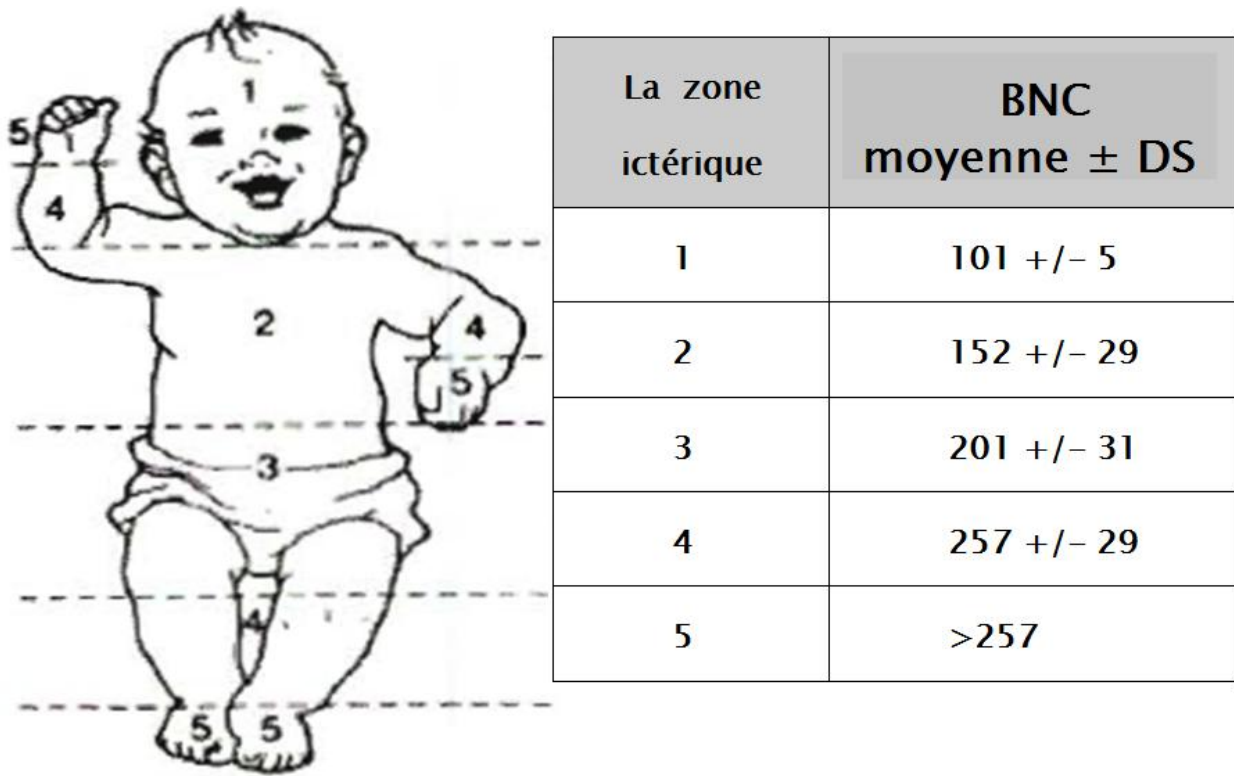


Fig.2. Corrélation entre les zones ictériques de Kramer et le taux de BNC

Chez tous nos patients il s'agissait d'un ictère franc (coloration jaune ou jaune verte), se manifestant sur la peau ou sur les conjonctives, vu à la lumière blanche ou celle du jour, avec des selles normocolorées et des urines normocolorées ou foncées. Les mêmes critères sont adoptés dans la littérature [61].



Fig. 3 : Nouveau-nés ictériques

## 2-2/Début de l'ictère :

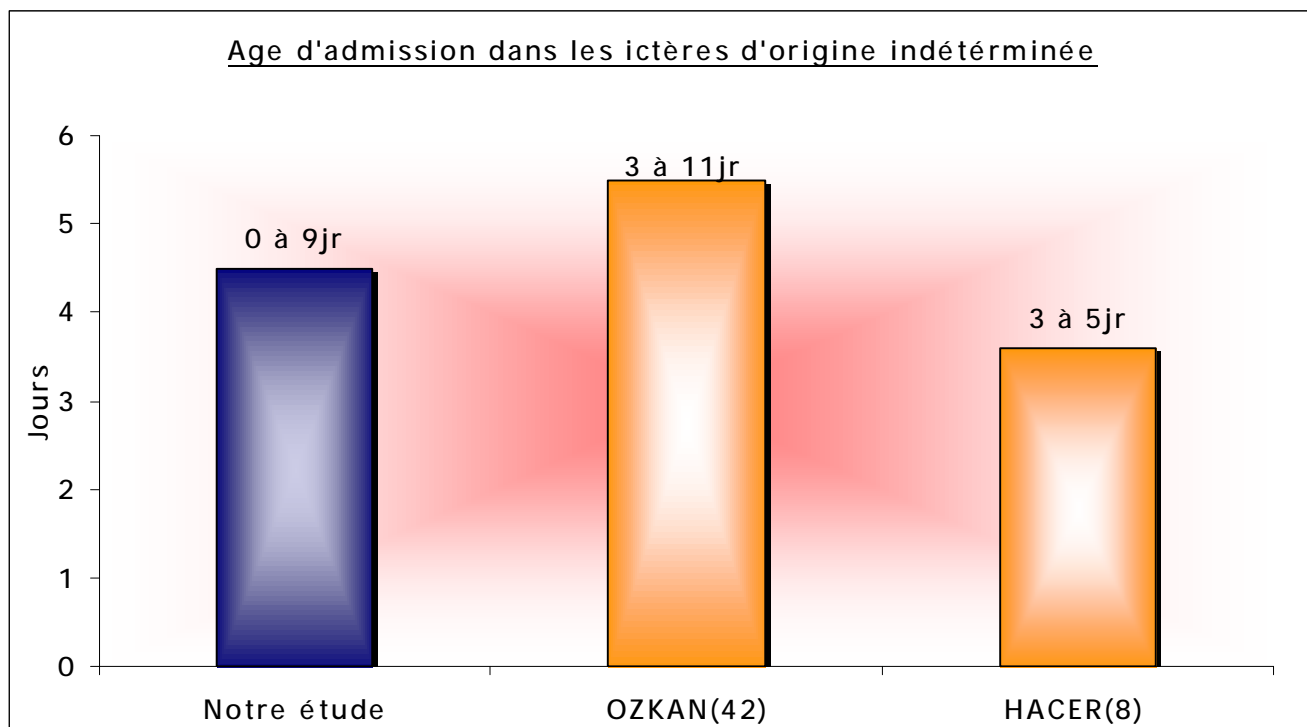
L'ictère est le plus souvent d'apparition précoce, dans notre étude 89 % des nouveau-nés ont développé un ictère au cours des trois premiers jours de la vie, avec 34 % des nouveau-nés l'ont fait apparaître dès le premier jour.

Ceci rejoint les résultats obtenus par Rostami et al. qui ont objectivé 32% d'ictère précoce [40].

Cette précocité d'apparition est plus marquée dans le groupe qui présentait des ictères toutes causes confondues (40% le 1<sup>er</sup> jour) [31].

D'ailleurs, GARCIA [41] a remarqué un début d'ictère dans les 3 premiers jours de la vie chez 61 % des malades.

La durée moyenne d'évolution de l'ictère avant l'admission est de  $4,5 \pm 2$  jours avec des extrêmes allant de 0 à 19 jours.





## 2-3/Signes associés :

Globalement, dans les ictères intenses, en dehors de l'ictère, le tableau clinique est pauvre, dominé par les signes d'hémolyse (pâleur, SMP...) et les signes digestifs, mais dans la plupart des études les nouveau-nés inclus sont asymptomatiques [41 ; 44 ; 53]

Dans notre étude les signes neurologiques apparaissent en 1<sup>er</sup> lieu : Presque un quart des nouveau-nés ont présenté des troubles de tonus et/ou diminution des reflexes archaïques.

## 2-4/Ictère nucléaire :

Des études réalisées entre 1994 et 2008 montrent des incidences qui varient entre 1/43000 et 1/15000 naissances vivantes [45].

Un registre pilote des ictères nucléaires a été mis en place au Etats-Unis à partir de mai 1992. Maisels et al. [45] ont étudié 122 enfants atteints d'ictère nucléaire : chez 43% aucune cause n'a été mise en évidence, La 2<sup>ème</sup> étiologie retrouvée est le déficit en G6PD qui touche aussi 21% de ces enfants, ensuite on retrouve les autres ictères hémolytiques et les traumatismes obstétricaux.

Tableau.16 : Les causes de l'HB dans l'« US kernicterus Registry » [45].

	N=122	%
<u>Origine indéterminée</u>	<b>53</b>	<b>43.4</b>
Hémolyse (autres que G6PD)	25	20.5
Déficit en G6PD	26	21.3
Traumatismes obstétricaux	18	14.8

L'HB sévère en période néonatale précoce peut provoquer deux tableaux cliniques différents: l'encéphalopathie aiguë à la bilirubine et l'ictère nucléaire. Dans la littérature, ces deux entités ne sont pas toujours bien différenciées et le terme d'ictère nucléaire englobe parfois toutes les complications neurologiques dues à l'ictère intense.

#### 2-4-1/Encéphalopathie aiguë à la bilirubine :

L'encéphalopathie aiguë à la bilirubine est due à une toxicité neurologique aiguë, et se manifeste au cours de la première semaine de vie. Son évolution est marquée par trois phases distinctes [46]. Au cours de la première phase, le nouveau-né devient hypotonique, léthargique, avec une diminution du réflexe de succion.

La deuxième phase est marquée par une hypertonie avec un opisthotonos et un rétrocolis, une fièvre souvent élevée, un cri strident et des épisodes de somnolence. Dans certains cas, on peut voir apparaître un refus alimentaire, des apnées, une stupeur voir un coma et une évolution vers le décès [46, 47].

La troisième phase débute à la fin de la première semaine et est définie par une diminution voir une disparition de l'hypertonie [46]. Les enfants ayant présenté une hypertonie au cours de la deuxième phase développent quasi systématiquement une encéphalopathie chronique à la bilirubine [46].

Concernant les enfants qui n'ont présenté aucun signe clinique lors d'une HB sévère, les études sont contradictoires quant à la possibilité de développer une encéphalopathie chronique à la bilirubine [15 ; 46 ; 48].

#### 2-4-2/Ictère nucléaire (encéphalopathie chronique à la bilirubine) :

Au cours de la première année de vie, les enfants atteints d'encéphalopathie chronique à la bilirubine ont des difficultés alimentaires, un cri strident, une hypotonie, des réflexes ostéo-tendineux vifs. Ils restent hypotoniques pendant plusieurs années, et développent un retard des acquisitions motrices [10].

Les symptômes classiques de cette encéphalopathie apparaissent après 1 an et comprennent une infirmité motrice cérébrale athétosique, une dystonie, une surdité, des troubles de l'oculomotricité, une dysplasie de l'émail dentaire et un retard mental [49].

Aucun cas d'ictère nucléaire n'a été retrouvé dans notre série compte tenu des signes neurologiques retrouvés chez 24% des nouveau-nés (diminution des reflexes archaïques, hypotonie et hypertonie).

DYRE [6] a mené un travail sur l'éventuelle relation entre l'ictère nucléaire et l'ictère d'origine indéterminée, et a confirmé un seul cas d'ictère nucléaire à l'autopsie.

Garipardic et al. [13] ont enregistré, entre 2003 et 2008, 13 nouveau-nés présentant des signes neurologiques en faveur d'ictère nucléaire parmi 79 nouveau-nés inclus pour ictère intense et traités tous par exsanguino-transfusion, seulement chez 5 nouveau-nés l'ictère nucléaire a été confirmé. Le taux moyen de bilirubine chez les 5 malades était  $370 \pm 57 \text{mg/l}$  [13].

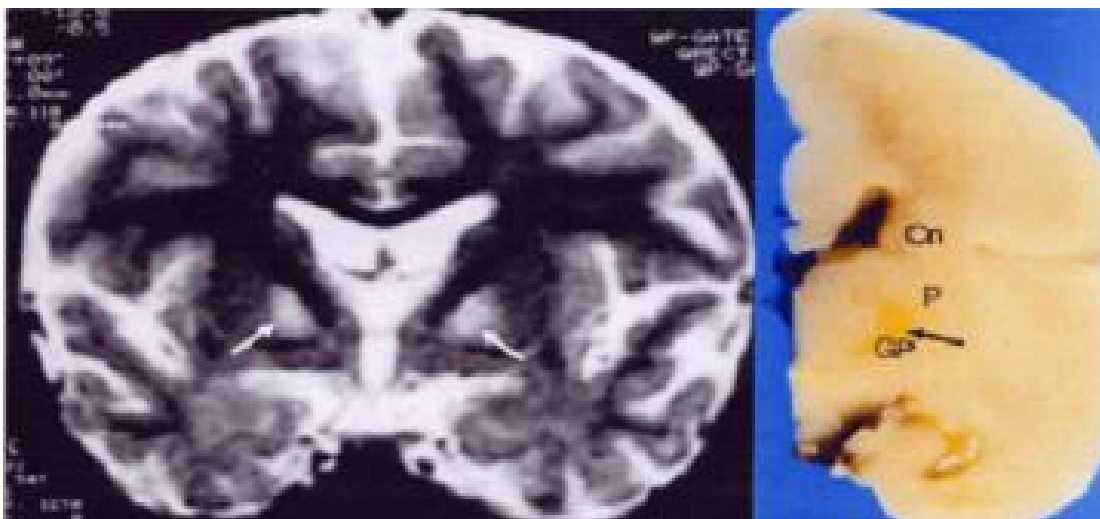


Fig.4 : Atteinte des noyaux gris centraux sur coupe IRM et anatomique.

## V/ Paraclinique.

### 1/ Bilirubinomètre transcutané.

Le bilirubinomètre transcutané est un appareil d'évaluation indirecte de la bilirubinémie. Il est recommandé d'effectuer les mesures au niveau de deux sites différents, le plus souvent au niveau du front et du sternum et de répéter les mesures au moins trois fois [50].

Les résultats donnés doivent être interprétés dans un contexte clinique bien déterminé. La seule indication recommandée du bilirubinomètre transcutané est l'aide au dépistage des nouveau-nés devant bénéficier d'un dosage de la bilirubine totale. Il ne peut en aucun cas être utilisé directement pour des décisions thérapeutiques [1 ; 50].



Fig.5 : Bilirubinomètre transcutané.

## 2/ bilirubinémie.

Le dosage sanguin de la bilirubine constitue le support biologique pour le diagnostic, le suivi et la prédiction du pronostic de l'ictère.

Il doit être effectué en cas d'apparition d'un ictère au cours des 24 premières heures de vie, en cas d'ictère clinique intense, étendu, associé à un examen physique anormal, ou prolongé après une semaine de vie [38].

2-1/Bilirubine totale (BT) :

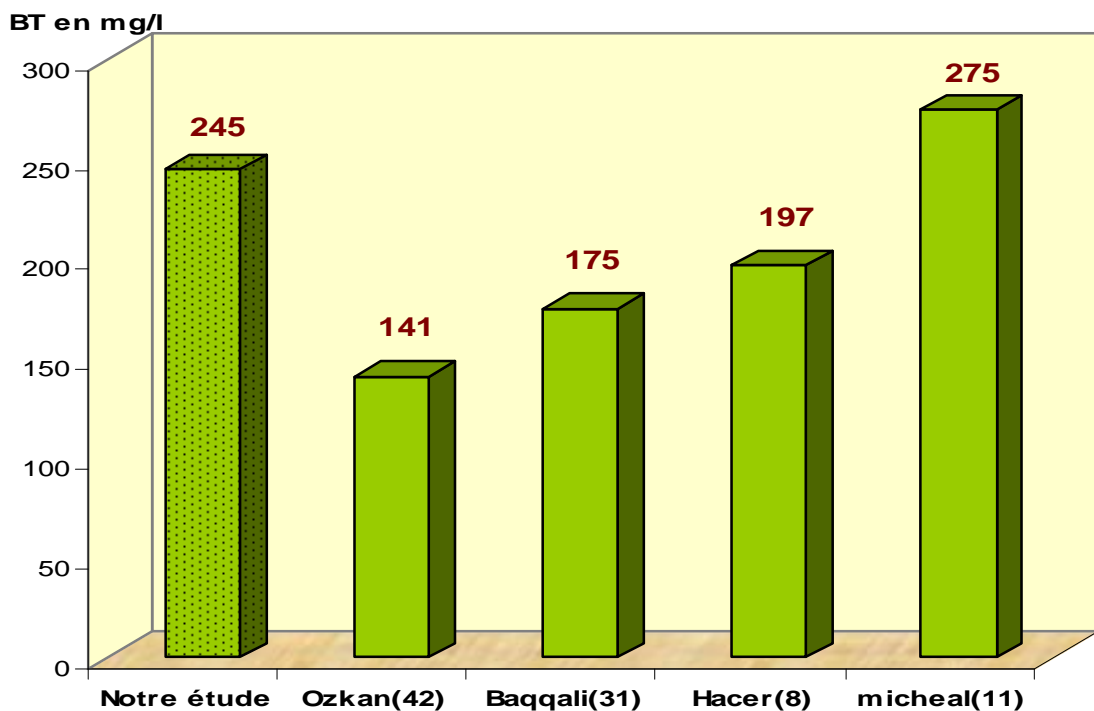
Dans notre série les valeurs de la bilirubinémie totale fluctuaient entre 180 mg/L et 512 mg/L avec une moyenne de  $245 \pm 69$  mg/L. Chez les nouveau-nés ayant un ictère intense la moyenne est de  $275 \pm 42$  mg/L [11].

Par ailleurs, nos résultats sont comparables avec les résultats trouvés dans la littérature récente [8 ; 11 ; 31 ; 42].

Tableau 16 : Comparaison des taux de la bilirubinémie

	Moyenne de BT en mg $\pm$ DS	Intervalle en mg/l
Notre étude	245 $\pm$ 69	180—512
Ictère néonatal intense d'origine indéterminée HACER [8]	197 $\pm$ 16	170—250
Ictère néonatal d'origine indéterminée OZKAN [42]	141 $\pm$ 27	82—180
Ictère néonatal intense MICHEAL [11]	275 $\pm$ 42	-
Ictère néonatal BAQQALI [31]	175 $\pm$ 42	-

## Comparaison des taux de la bilirubinémie



### 2-2/La bilirubinémie libre:

La fraction non conjuguée de la bilirubine est majoritaire aux alentours de 0,91, avec une moyenne de  $225 \pm 52$ mg

Un seul test a été recommandé par l'AAP [38] : le rapport bilirubine totale (mg/l)/albumine sérique (g/l). Ce ratio a été proposé par Ahlfors pour aider à poser une indication d'EST chez les nouveau-nés à terme et prématurés [51], il trouve également une place dans l'évaluation de l'ictère chez le prématuré [52].

### 2-3/Groupage ABO/Rh [34] :

Le groupage ABO/Rh ne paraît pas avoir un intérêt dans les ictères intenses d'origine indéterminée d'après les séries traitées [42 ; 6 ; 8], contrairement aux séries qui traitent les IFME et ictère+infection urinaire [34 ; 53 ; 54] :

Les nouveau-nés issus de mères rhésus négatif et du groupe sanguin O ont plus de risque d'avoir un ictère néonatal par IFME dans le système Rhésus et le système ABO [34].

Plusieurs études ont montré des prédispositions, chez les nouveau-nés ictériques, aux infections urinaires aiguës ou récurrentes pour certains antigènes de groupe sanguin, notamment le groupe sanguin B. [53 ; 76].

**Tableau 17: groupage ABO et rhésus dans les différents types d'ictères**

		Ictère intense [7]	Notre étude	Ictère toutes causes confondues [31]	Ictère + infection urinaire [53]
Groupage maternel	O	64%	47%	52%	-
	A	24%	34%	32%	-
	B	9%	11%	11%	-
	AB	3%	8%	5%	-
Groupage du nouveau-né	O	28%	52%	36%	16%
	A	40%	38%	41%	16%
	B	26%	5%	22%	62%
	AB	6%	5%	1%	6%
Rh négatif néonatal		11%	14%	20%	-
Rh négatif maternel		18%	11%	39%	-

#### 4/ Dosage du monoxyde du carbone (CO) exhalé.

Lors du catabolisme de l'hème, le CO est produit en quantité équimolaire avec la bilirubine. Le dosage de la carboxyhémoglobine sanguine ou de la concentration de CO exhalé permet de mesurer la production de la bilirubine [55].

La mesure du CO exhalé est une méthode simple, non invasive, qui permet de quantifier l'hémolyse et d'aider au diagnostic de l'HB en identifiant les enfants ayant des taux de production de bilirubine élevée [55].

#### 5/ Potentiels évoqués auditifs (PEA).

Les PEA permettent une évaluation de la fonctionnalité du nerf auditif et des voies auditives du cortex cérébral.

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre une HB néonatale et la présence précoce d'anomalies lors de la réalisation des PEA [56 ; 57]. Ces anomalies sont le plus souvent réversibles après un traitement efficace par photothérapie ou exsanguino-transfusion.

#### 6/ Imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le diagnostic d'encéphalopathie aiguë à la bilirubine et d'ictère nucléaire peut être confirmé à l'IRM [58, 59]. Les images les plus caractéristiques sont des hyperdensités bilatérales et symétriques en signal T1 et T2 au niveau du pallidum, ces hyperdensités peuvent aussi être visibles au niveau de l'hippocampe et du thalamus.

#### 7/ Autres.

L'investigation paraclinique nécessite parfois un bilan complémentaire assez exhaustif, il est orienté par les éléments sémiologiques objectivés à l'interrogatoire et à l'examen physique. Il s'agit particulièrement d'un bilan immunologique dans les IFME, un bilan infectieux, un bilan thyroïdien, des dosages enzymatiques : G6PD, pyruvate kinase, et d'un Bilan hépatique.



## VI/ Dépistage de l'ictère intense.

L'ictère du nouveau né est une pathologie évolutive donc elle doit être dépistée précocement pour une prise en charge optimale.

Le contexte actuel de sortie précoce de maternité a réactualisé le problème de diagnostic et de prise en charge des ictères intenses.

Une étude menée sur une population de nouveau-nés de la Maternité Régionale de Nancy en 2005 a montré que l'ictère intense est un des problèmes majeurs à anticiper lors des sorties précoces de maternité, et que 2,8% des enfants avaient eu un ictère intense diagnostiqué après 48 heures de vie et nécessitant un traitement par photothérapie [60].

Concernant le risque d'HB, il est recommandé de réaliser une première mesure transcutanée de la bilirubine à 24 heures de vie et une autre mesure avant la sortie. La vitesse de progression de la bilirubine et la présence de facteurs de risque d'HB sont prises en compte pour autoriser le retour précoce à domicile. Tout nouveau-né sorti précocement doit bénéficier d'une mesure transcutanée de la bilirubine dans les 48 heures suivant sa sortie [39].

Les recommandations de l'AAP quant à l'évaluation de chaque nouveau-né avant sa sortie de maternité sont complexes [38]. Elles consistent à mettre en évidence les facteurs de risques d'HB, la présence d'un ictère clinique et à réaliser une mesure de bilirubine transcutanée ou sanguine soit systématiquement si le praticien le souhaite soit selon certains critères (ictère précoce, ictère intense).

Lorsqu'une mesure de bilirubine est réalisée, elle doit être interprétée selon un nomogramme créé par Buthani et al. [47] qui permet de classer les nouveau-nés en haut, moyen et bas risque pour le développement d'une HB intense et qui permet ensuite d'organiser le suivi après la sortie si nécessaire.

Dans notre contexte les nouveau-nés quittent en effet la maternité à 48 heures de vie sans qu'aucun repérage de risque d'ictère sévère ne soit fait.

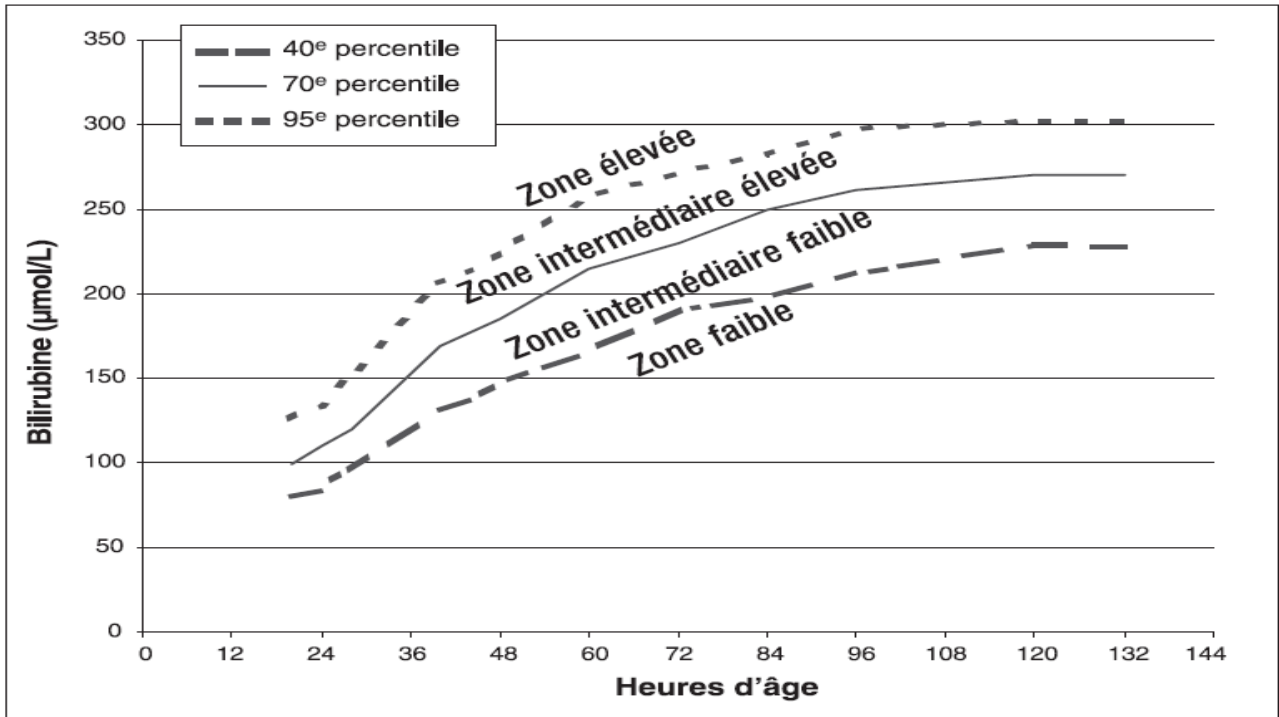


Fig.6 : Nomogramme de Bhutani [47]: risque d'une HB sévère selon la bilirubinémie et l'âge post natal chez les nouveau-nés terme.

## VII/ Les facteurs influençant l'hyperbilirubinémie.

De nombreuses études ont démontré que l'ictère néonatal intense est d'origine multifactorielle. Ainsi, au moins 2 facteurs sont associés dans plus que la moitié des cas [7 ; 24 ; 63].

Les travaux actuelles tendent plus à l'étude des aspects génétiques de l'ictère néonatal, et s'appuient sur ces éléments pour mettre en évidence des éventuelles causes de l'ictère d'origine indéterminée [7 ; 8 ; 24].

### 1/ Facteurs favorisant l'HB.

De nombreux facteurs pouvant favoriser l'HB chez le nouveau-né, ils doivent être pris en compte lors de l'évaluation du risque d'ictère : antécédents d'ictère sévère dans la fratrie [32], macrosomie + diabète gestationnel [18 ; 21], accouchement instrumental et hypoxie fœtale [19] prématurité [33], hypotrophie [2], sexe masculin [14], retard d'émission du méconium[33], allaitement maternel mal conduit [5], apports caloriques faibles[49], perte de poids importante au cours des premiers jours de vie [49].

### 2/ Facteurs réduisant l'HB.

Les facteurs réduisant les risques d'une HB sont l'origine africaine en l'absence de déficit enzymatique [2], le tabagisme maternel en l'absence de polyglobulie [2] et l'alimentation entérale précoce [15].

Il semble que le tabagisme maternel ne soit pas un facteur protecteur indépendant mais soit lié à un taux relativement faible d'allaitement maternel chez les fumeuses.

L'alimentation entérale précoce permet de diminuer la réabsorption de la bilirubine conjuguée au niveau intestinal et donc de ne pas entretenir le cycle entéro-hépatique.

## VIII/ Prise en charge de l'HB intense.

### 1/ La photothérapie [64, 65].

#### 1-1/Principe de la photothérapie :

La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. Une exposition à des rayons lumineux, si possible dans la lumière bleue (430 - 490 nm), permet de convertir la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles. La lumière du jour ne permet pas d'atteindre la puissance suffisante pour être efficace.

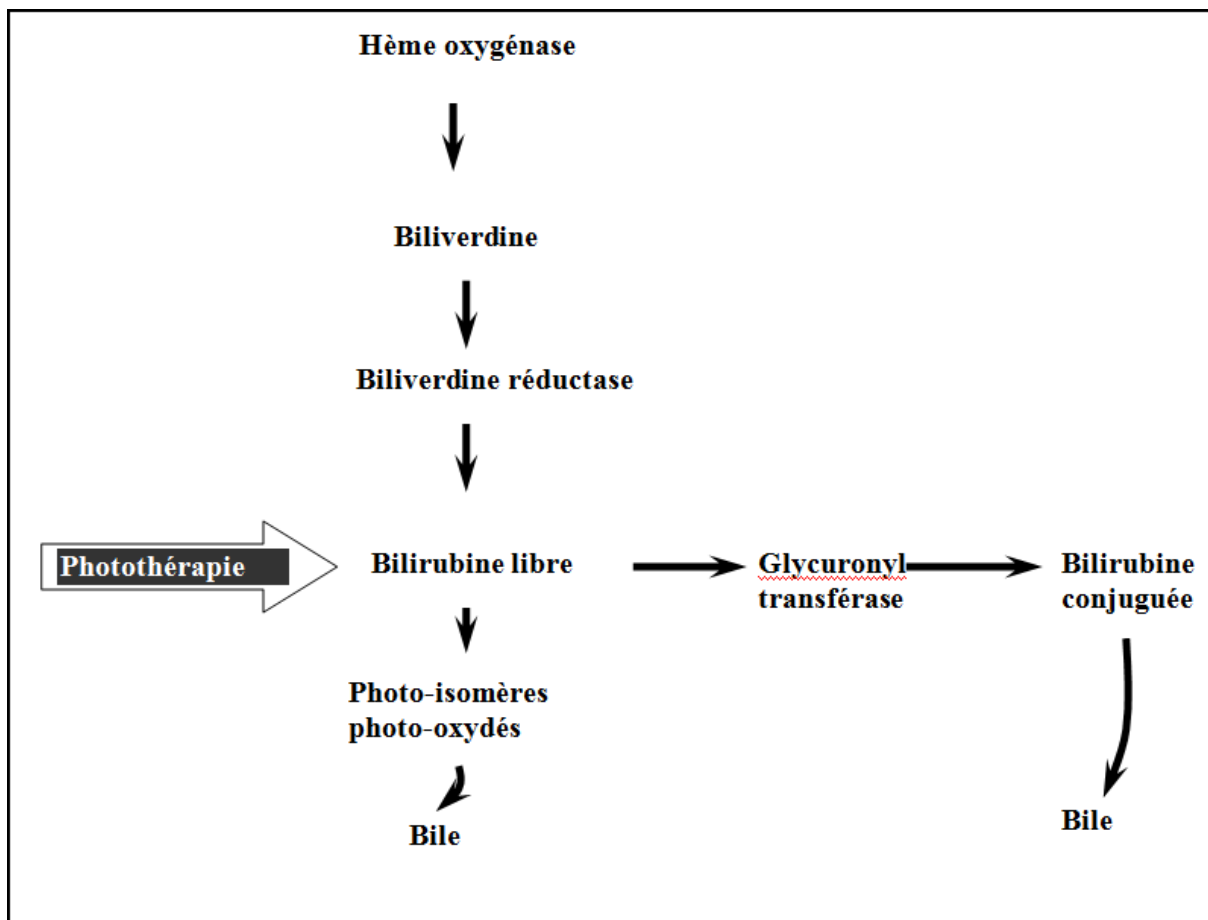


Fig.7 : Mécanisme d'action de la photothérapie [65]

L'efficacité de la photothérapie dépend d'une part de la longueur d'onde des lampes utilisées (lumière bleue ou blanche : 430-490 nm), de la surface cutanée exposée, de l'éclairement énergétique (l'intensité lumineuse) et de la distance entre l'enfant et la source de lumière.

La distance entre les lampes et le corps de l'enfant doit être minimale (< 50 cm), mais suffisante pour le confort et les soins aux enfants (20 à 30 cm). La surface cutanée exposée doit être maximale en protégeant les yeux et le bassin.

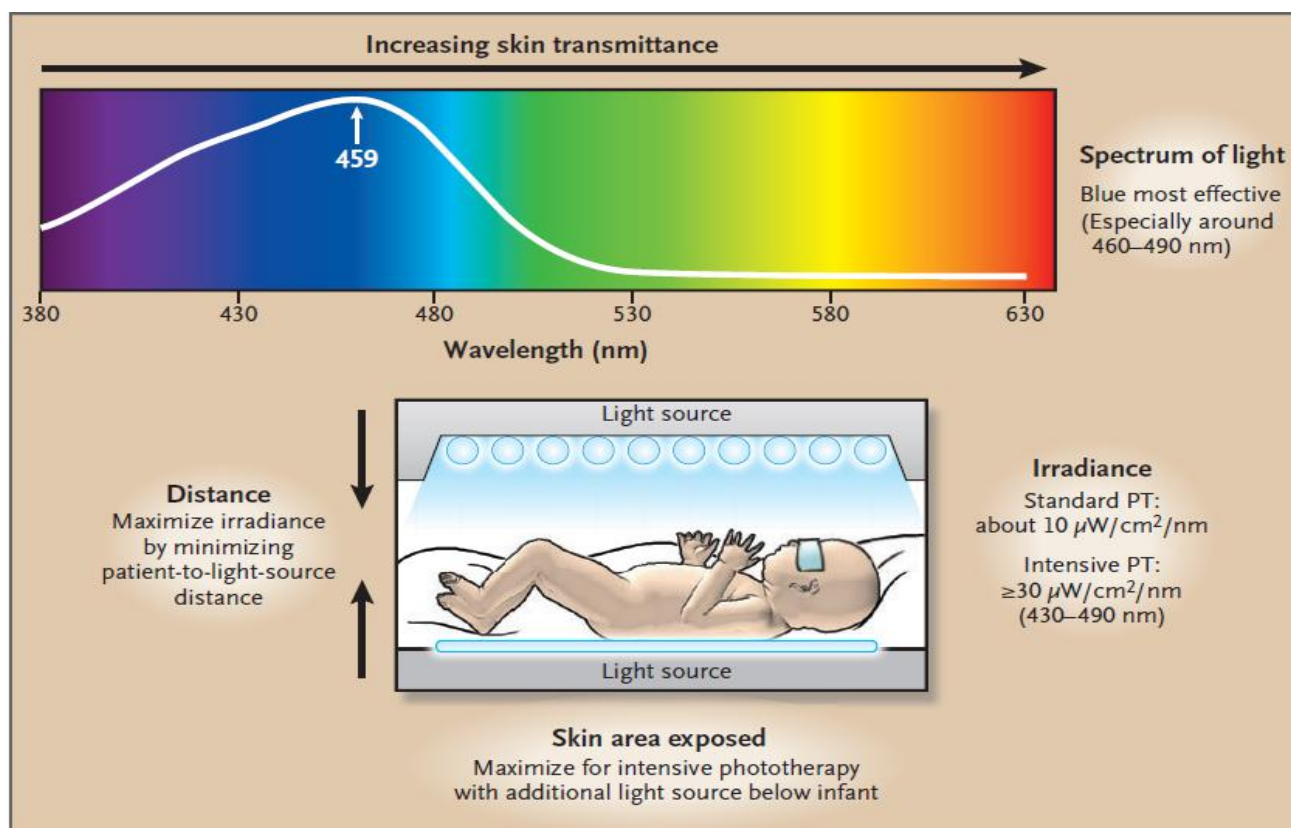


Fig.8 : Facteurs intervenants dans l'efficacité de la photothérapie [64].

1-2/Méthodes de photothérapie [65]:

◆ *Photothérapie maternisée :*

Lit dans lequel l'enfant (face inférieure) repose à 5-7 cm de tubes émettant un éclairage énergétique faible d'environ 2 mW/cm<sup>2</sup>. L'administration est continue, ne nécessite pas de protection oculaire et permet une photothérapie dans la chambre de la mère sans surveillance particulière. A noter un risque de perte de chaleur (couverture ou vêtements sur une « face »).

◆ *Photothérapie conventionnelle :*

Dans un lit ou une couveuse avec un « éclairage énergétique » de 2 à 3 mW/cm<sup>2</sup> ou une « irradiance » de 8-10 W/cm<sup>2</sup> par nm.

Toutes les maternités et services de Néonatalogie doivent posséder un tel équipement.

◆ *Photothérapie intensive :*

Ensemble de lampes dans la zone bleue du spectre solaire administré sur l'ensemble du corps (360°) « d'éclairage énergétique » > 3 mW/cm<sup>2</sup> ou une « irradiance » > 30 W/cm<sup>2</sup> par nm. Les maternités doivent réfléchir à s'équiper d'un tel dispositif au regard de la fréquence des ictères sévères et de prévention des transferts. Les services de néonatalogie, de soins intensifs et de réanimation néonatale doivent posséder un tel équipement. Un dispositif existe en laissant l'enfant dans l'incubateur.

Cette technique permet de diminuer le risque d'ictère nucléaire, par l'isomérisation de la bilirubine libre. Elle a été adoptée chez tous les nouveau-nés inclus dans notre étude, avec régression de l'ictère après la première séance chez 23 cas.



Fig.9 : Appareil de photothérapie intensive

### 1-3/Indications et critères d'arrêt [annexe] :

Les indications de photothérapie sont posées selon les courbes de référence [38] et doivent prendre en compte les facteurs de risque de neurotoxicité tels que l'hémolyse, le déficit en G6PD, l'asphyxie, le sepsis, l'acidose, l'hypo albuminémie, la présence de signes d'encéphalopathie aiguë et l'âge gestationnel [38].

La photothérapie intensive est indiquée en première intention en cas d'HB précoce ou sévère (proche du seuil d'EST), en cas d'ictère hémolytique et particulièrement l'IFME ou en relais d'une photothérapie conventionnelle si la diminution de la bilirubinémie s'avère trop modérée [70].

Un essai clinique réalisé en 2009 sur 2 groupes présentant un ictère intense montre que la triple photothérapie n'apporte pas de bénéfice par rapport à la double photothérapie sur la réduction de la BT et la durée d'hospitalisation [66], dans notre étude 8 cas (20%) ont bénéficié de 3 séances de photothérapie intensive.

La diminution de la bilirubinémie dépend de l'intensité de spectre, de la surface cutanée exposée, de la cause de l'ictère et du taux de bilirubinémie au début de la photothérapie. La photothérapie intensive peut produire une décroissance de bilirubinémie de 30 à 40% par rapport à la bilirubinémie initiale au cours des 24 heures suivant le début de la photothérapie, la décroissance étant maximale au cours des 4 à 6 premières heures [38].

L'arrêt de la photothérapie est décidé selon la bilirubinémie obtenue mais dépend aussi de l'âge auquel la photothérapie a été initiée et de la cause de l'HB. [67].



#### 1-4/Soins complémentaires :

Une bonne hydratation est nécessaire pour assurer un débit urinaire qui permet l'élimination d'une partie des dérivés de la bilirubine et pour éviter la déshydratation [38].

L'alimentation entérale est conseillée car elle diminue le cycle entéro-hépatique de la bilirubine. Le monitoring de la fréquence cardiaque, la surveillance thermique et le port de protection oculaire adaptée sont obligatoires au cours de la photothérapie [38]. En cas d'utilisation de fibres optiques, le port de protection oculaire n'est pas nécessaire.

#### 1-5/Effets secondaires et complications :

La photothérapie comporte peu d'effets secondaires mais il est important de les connaître et de les prévenir. Le risque de déshydratation et d'hyperthermie doit être prévenu par une surveillance et des soins complémentaires adaptés [50].

La photothérapie provoque une vasodilatation périphérique et une diminution du débit sanguin mésentérique post-prandial, elle peut être à l'origine de troubles digestifs [68].

## 2/ Exsanguino-transfusion (EST).

Il s'agit d'une technique lourde tant sur le plan transfusionnel qu'organisationnel, nécessitant des équipes entraînées. Les indications ont été considérablement réduites compte tenu des performances de la photothérapie intensive bien conduite, de la précocité du dépistage et de la qualité de l'évaluation et de la prise en charge des facteurs de risque.

Elle a été réalisée chez 3 nouveau-nés dans notre étude.

### 2-1/Principe de L'EST :

L'EST est la méthode la plus rapide pour diminuer une bilirubinémie menaçante. Elle consiste à remplacer la masse sanguine du nouveau-né avec du sang frais compatible avec les groupes sanguins de la mère et de l'enfant. Elle permet d'éliminer la bilirubine, de remplacer les hématies du nouveau-né par des hématies compatibles avec le groupe sanguin maternel et d'extraire la fraction circulante des anticorps immuns [69].

### 2-2/Indications et complications :

Les indications sont posées comme pour la photothérapie selon les courbes de références. Elles peuvent être affinées en utilisant la mesure du rapport bilirubine totale (mg/dl)/albuminémie (g/l) [70]. L'EST est recommandée en cas d'HB sévère au cours des premières 24 heures ou en cas d'inefficacité de la photothérapie intensive [70]. Les complications de l'EST sont multiples les plus fréquemment décrites sont l'embolie gazeuse, les troubles du rythme cardiaque, les apnées, le vasospasme, la thrombose, la thrombopénie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les désordres hydro électrolytiques et les complications infectieuses post transfusionnelles.

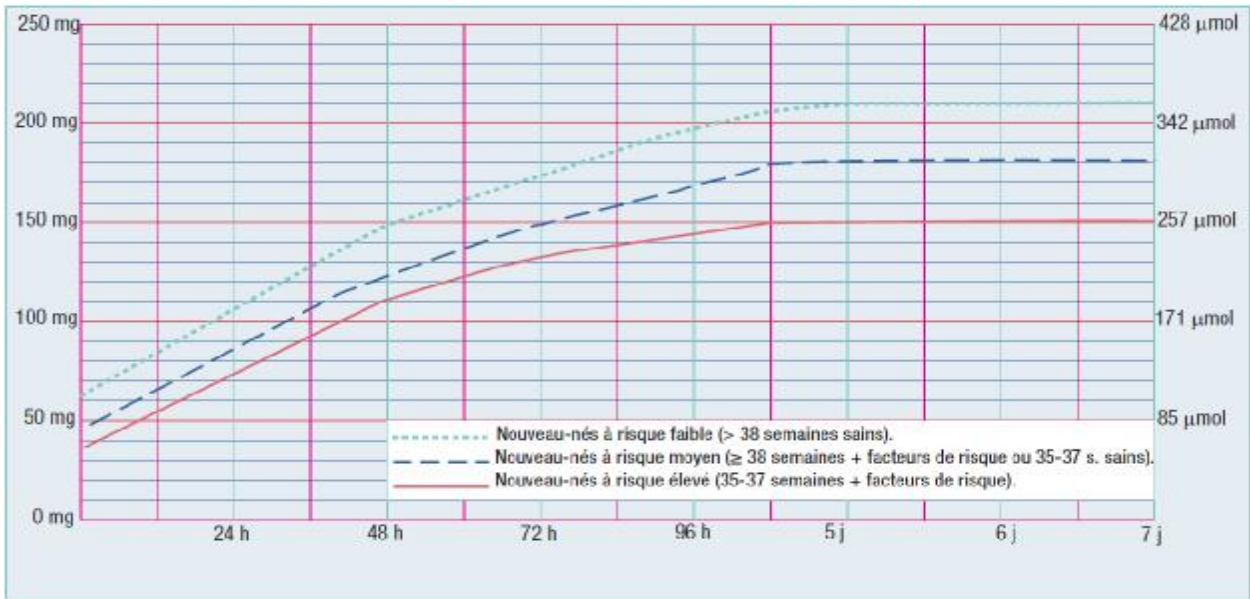


Fig.10 : Indications de photothérapie [38]

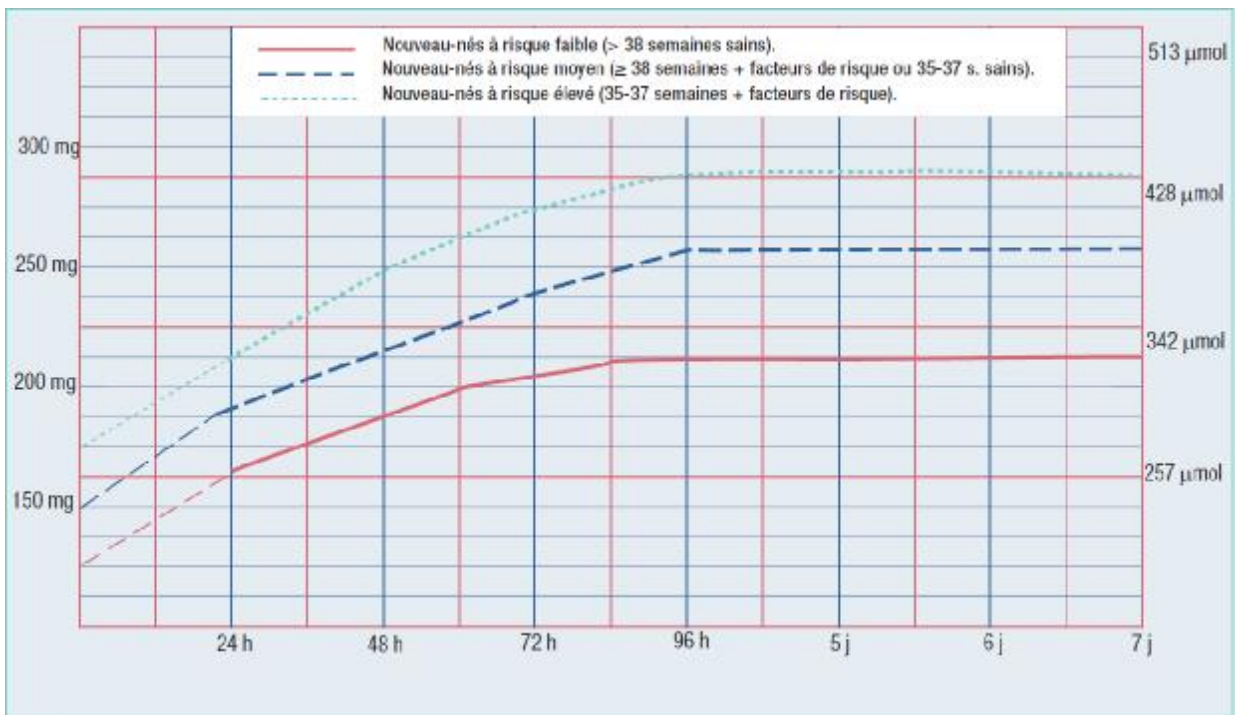


Fig.11 : Indications de d'exsanguino-transfusion [38].

### 3/ Perfusion d'albumine.

Plusieurs auteurs français [70, 71] contrairement aux recommandations américaines, conseillent l'administration de perfusion d'albumine en association à la photothérapie intensive dans le traitement de l'ictère sévère. On utilise de l'albumine à 20% diluée de moitié dans du sérum glucosé à 5% à la dose de 1 à 1,5g/kg [70].

### 4/ Phénobarbital.

Le phénobarbital augmente la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine. Mais étant donné ces effets secondaires, il semble ne plus avoir sa place dans le traitement de l'ictère en maternité [38].

### 5/ Inhibiteurs de la synthèse de la bilirubine.

Les méso-porphyrines sont des inhibiteurs de l'hème-oxygénase, elles diminuent la bilirubinémie du nouveau-né et les indications de photothérapie ou d'hospitalisation pour ictère [72]. Cependant leur utilisation en pratique courante n'est pas encore recommandée [60, 72].

### 6/ immunoglobulines intraveineuses.

L'utilisation de  $\delta$  globulines intraveineuses est recommandée par l'AAP en association à la photothérapie intensive en cas d'HB sévère due à une IFME du système rhésus ou ABO [38]. La dose recommandée est de 0,5 à 1 g/kg à administrer sur 2 heures et elle peut être répétée après un délai de 12 heures.

## RECOMMANDATIONS

Selon les résultats de notre étude et suite à la comparaison avec les données de la littérature, on préconise la réalisation systématique dans notre contexte d'un dépistage de l'ictère intense chez tous les nouveau-nés ictériques inclus dans le groupe à risque.

Ce groupe à risque contient les éléments suivants :

### Chez la mère :

- Primigestité.
- Accouchement instrumental par ventouse ou forceps.

### Chez le nouveau-né :

- Sexe masculin.
- Précocité d'apparition de l'ictère: (90% des cas avant 72h).
- Alimentation exclusive par le lait maternel.

Cependant, nous insistons également :

- \* Sur le caractère isolé de l'ictère : la symptomatologie clinique chez la majorité de nos nouveau-nés est pauvre.
- \* Son association relativement fréquente avec les signes neurologiques qui dominant le tableau clinique: 16% de troubles de tonus et ou diminution des réflexes archaïques.
- \* Prédominance pendant la période d'été.
- \* L'efficacité thérapeutique de la photothérapie intensive : réduction de 40% des taux de la BT après la 1<sup>ère</sup> séance, et la bonne évolution clinique.
- \* L'intérêt de la double photothérapie qui rapport les mêmes bénéfices que la triple photothérapie.
- \* Courte durée de prise en charge en hospitalier : aux alentours de 2 jours.

## CONCLUSION

Les ictères néonataux intenses sont fréquents et restent en grande partie sans étiologie évidente malgré la multiplicité des facteurs de risques qui interviennent dans leur pathogénèse, soit individuellement avec des niveaux de risque différents ou en association.

Ces facteurs de risque environnementaux et génétiques le plus souvent sont associés, mais un certain nombre de facteurs ne sont pas encore détectés, d'où l'intérêt de l'étude de l'aspect génétique de l'ictère néonatal d'origine indéterminée d'autant plus que les mariages consanguins de 1er degré sont encore fréquents dans notre contexte (8% dans notre étude).

Le pronostic de l'ictère néonatal intense d'origine indéterminée dans notre contexte est actuellement très bon. Il faut néanmoins rester vigilant afin de ne pas perdre les bénéfices actuels de la surveillance et des traitements utilisés.

Ils continuent de constituer une menace potentielle de complications causées par une encéphalopathie ou un ictère nucléaire.

Il est souhaitable par conséquent de renforcer les efforts en établissant des définitions communes de ces ictères et d'établir des protocoles adaptés à notre contexte en vue d'identifier les nouveau-nés à risque d'ictère grave imposant leur hospitalisation pour surveillance et traitement appropriés.

L'idéal serait d'instituer aussi un dépistage systématique de tous les nouveau-nés avant leur sortie de maternité et de programmer des suivis à long terme.

## RESUME

L'ictère intense est une pathologie assez fréquente au cours de la période néonatale, mais il reste, en partie, sans étiologie déterminée

En analysant les dossiers de 38 nouveau-nés qui présentent ictère intense d'origine indéterminée ayant un taux de BT  $\geq 180$ mg/l et hospitalisés tous au service de néonatalogie de 01/2008 au 02/2009, on a retrouvé qu'ils constituaient 27% des ictères néonataux avec une prédominance masculine (sex ratio de 2,2), la moyenne de l'âge est autour de 7 jours et la rareté des signes cliniques avec 16% des nouveau-nés présentant des signes neurologiques. 55% des mères étaient primigestes, avec un taux de césariennes de 21% et 16% d'accouchements instrumentaux.

L'ictère débutait dans les trois premiers jours de vie chez la 90% des nouveau-nés et se traduisait par une hyperbilirubinémie moyenne de 245 mg/L avec une fraction de bilirubine libre qui varie aux alentours de 0,9.

Le traitement se basait essentiellement sur la photothérapie intensive. L'évolution favorable clinique et biologique a été la règle chez la majorité des cas.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature, compte tenue des différences des critères d'inclusion entre les études, a mis en évidence une différence dans la voie d'accouchement marquée par une fréquence relativement élevée de césarienne et d'accouchements instrumentaux associé à un taux de primigestes dépassant la moitié.

Ce travail montre qu'il existe peu de différences anamnestiques et cliniques entre les ictères néonataux d'origine indéterminée et les autres ictères néonataux mais il incite à pousser les études sur l'aspect génétique de cette pathologie d'une part, et d'instituer un dépistage systématique chez tous nouveau-nés avant de quitter la maternité d'autre part.

## SUMMARY

Severe Jaundice is a common disease during the neonatal period, but it remains, in part, without specific aetiology.

By analyzing the records of 38 neonates who have severe jaundice of unknown origin with a rate of BT  $\geq$  180mg / l and hospitalized all the neonatal department from 01/2008 to 02/2009, it was found that they were 27% of all neonatal jaundice, with a male predominance (sex ratio of 2, 2), the average age is around 7 days and the paucity of clinical signs with 16% of neonates had neurological signs. 55% of mothers were primigravida, with a caesarean section rate of 21% and 16% of instrumental deliveries.

Jaundice started in the first three days of life in the 90% of newborns and resulted in hyperbilirubinemia average of 245 mg /l with a fraction of free bilirubin, which varies around 0.9.

The treatment was based mainly on intensive phototherapy. The favorable clinical and laboratory has been the rule in most cases.

Comparing our results with literature data, given the differences in inclusion criteria between studies, showed a difference in the route of delivery, marked by a relatively high frequency of caesarean section and instrumental deliveries associated with a rate exceeding half primigravidae.

This work shows that there is little anamnestic and clinical differences between the neonatal jaundice of unknown origin and others neonatal jaundices, but it incites the studies on the genetics of this disease on the one hand, and to establish routine screening of all newborns before hospital discharge other.



## ملخص

يعد اليرقان الشديد شائعا عند المواليد، لكنه يبقى، في أحيان شتى، من دون مسببات معروفة.

من خلال تحليل سجلات 38 وليد مصاب بيرقان شديد مجهول السبب مع نسبة البيليروبين تتجاوز نسبة 180 مغ / لتر والذين أستمفوا من 2008/01 إلى 2009/02 بقسم حديثي الولادة ، تبين أنه يمثل 27 % من اليرقان بصفة عامة مع غلبة الذكور (بنسبة جنس مقدارها 2,2) ، بمتوسط عمر يضاها 7 أيام ، وندرة العلامات السريرية، إذ 16 % منهم أظهروا علامات عصبية. وكانت 55 % من الأمهات بكريه ، مع معدل 21 % من القيصریات و 16 % من الولادات بمساعدة وسيلة طبية.

ظهر اليرقان في الأيام الثلاثة الأولى من الحياة عند 90 % من الأطفال حديثي الولادة وترجم بمتوسط بيليروبين الدم يناهز 245 ملغم / لتر مع جزء من البيليروبين الحرة تقارب 0,9.

فيما يخص العلاج فقد استند أساسا على العلاج بالضوء المكثف مع تطور سريري وإحيائي إيجابيين في معظم الحالات.

إن مقارنة نتائجنا مع الدراسات السابقة، بالرغم من اختلاف معايير الإدراج، أظهرت شيوع الولادات القيصرية والولادات بمساعدة أجهزة طبية وكذلك استفحال حالات البكرية عند الأمهات.

يوضح هذا العمل محاكاة الأعراض بين اليرقان واليرقان مجهول السبب عند حديثي الولادة، بيد أنه يحث الدراسات في مجال علم الوراثة لهذا المرض من ناحية، والاستقصاء الروتيني لدى جميع الأطفال حديثي الولادة قبل الخروج من المستشفى من جهة أخرى.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Practice parameter:

management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1994.94 (pt 1): 558-565.

2. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Ryan KJ:

Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985, 75(4): 770-774

3. Labrune P:

Diagnostic de l'ictère du nouveau-né. In: *EMC*. Edited by Elsevier. Paris; 2000.

4. Orth j:

Ueber das Vorkommen von bilirubinkristallen bei neugeborenen kindern. *Virchows Arch Pathol Anat* 1875, 63:447-462.

5. Gourley GR:

Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002, 7(2): 135-141.

6. DYRE TROLLE:

Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown aetiology. department of obstetrics and gynaecology, rigs Hospitalet, copenhagen, denmark. *arch. dis. childh.*, 1964, 39, 85.

7. Jon F. Watchko, Zhili Lin, PhD, Reese H. Clark, Amy S. Kelleher, MSHS, M. Whit Walker, and Alan R. Spitzer:

Complex Multifactorial Nature of Significant Hyperbilirubinemia in Neonates. the Pediatrix Hyperbilirubinemia Study Group. *Pediatrics* 2009.

8. Hacer Ergin, Mevlüt Bican, Ö. Erol Atalay:

A causal relationship between UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 28-34 Original.

9. Donal Manning, Peter Todd, Melanie Maxwell, Mary Jane Platt Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007.

10. Jon F. Watchko, Zhili Lin :

Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 169-175

11. Michael Sgro, Douglas Campbell, Vibhuti Shah:

Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006 • 175(6)

12. Seddigheh Hosseinpour Sakha, Manizheh Mostafa Gharehbaghi:

Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran. *Tabriz University, Medical Science, Tabriz, Iran. The Turkish Journal of Pediatrics* 2010; 52: 367-371

13. Garipardic M, Davutoglu M, Güler E, Karabiber H, Erhan D:

The etiology of severe neonatal hyperbilirubinemia and complications of exchange transfusion. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 163-166.

14. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR:

Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988, 81(4) :505-511.

15. Taeush WH, Ballard RA, Avery ME:

Disorders of bilirubin metabolism. In: *Schaffer and Avery's diseases of the newborn*. Sixth edn. Philadelphia: W.B Saunders Compagny:1991:749-752

16. Vert P, Stern L: L'hyperbilirubinémie néonatale. In: *Médecine néonatale*. Masson; 1985: 804-822
17. Dennery PA, Rodgers PA: Ontogeny and developmental regulation of heme oxygenase. *J Perinatol* 1996, 16(3pt2) : S79-83.
18. Vert P:  
[Physiopathology of neonatal hyperbilirubinemia]. *Arch Pediatr* 1998; 5(9): 1028-1030.
19. Rodgers PA, Stevenson DK:  
Developmental biology of heme oxygenase. *Clin Perinatol* 1990, 17(2): 275-291.
20. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, Schwartz R, Schwartz HC:  
Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981
21. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J: Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989, 83(6): 1029-1034
22. Hascoët JM:  
Mécanisme de la toxicité neurologique de la bilirubine. In: *XXXVèmes Journées Nationales de Néonatalogie 2005*
23. Ostrow JD, Pasco L, Shapiro SM, Tiribelli C:  
New concepts in bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 2003. 33(11):988-997
24. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS:  
Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004

25. Hascoet JM:

Control of brain intracellular bilirubin levels. *Pediatr Res* 2003 54(4) :439-440

26. Hanko E, Tommarello S, Watchko JF, Hansen TW:

Administration of drugs known to inhibit P-glycoprotein increases brain bilirubin and alters the regional distribution of bilirubin in rat brain. *Pediatr Res* 2003

27. Cashore WJ:

Free bilirubin concentrations and bilirubin-binding affinity in term and preterm infants. *J Pediatr* 1980

28. Brodersen R:

Binding of bilirubin to albumin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980

29. Wennberg RP: Cellular basis of bilirubin toxicity. *NY State J Med* 1991. 91(11):493-496.

30. Robertson A, Karp W, Brodersen R:

Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991. 80(12) 1119-1127

31. L. EL BAQQALI.

LES ICTERES NEONATALS A BILIRUBINE NON CONJUGUEE EXPERIENCE DU SERVICE DE PEDIATRIE AU CHU HASSAN II – FES. Thèse : Rabat 2005.

32. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM:

recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988

33. V J Flaherman, A Ferrara, T B Newman.

Predicting significant hyperbilirubinaemia using birth weight: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;

34. Aurélie SEILLIER.

PERTINENCE DU BILAN SANGUIN (GROUPE SANGUIN, TEST DE COOMBS) RÉALISÉ EN PRÉDICTION DE L'HYPERBILIRUBINÉMIE SÉVÈRE. Thèse : UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2007

35. Poisonnier MH BY, Soulié JC, Maynier M, Larsen M, et De Lachaux V:

Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. In: EMC. Edited by Elsevier. Paris 1998.

36. Buchan PC:

Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin. *Br Med J* 1979

37. Woyton J, Agrawal P, Zirnrner M:

[Evaluation of the effect of oxytocin use for labor induction on frequency of occurrence and severity of neonatal jaundice]. *Ginekol Pol* 1994 65(12): 682-685.

38. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004 114(1) 297-316.

39. Kramer LI:

Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969,118(3): 454-458.

40. Rostami N1, Mehrabi Y2

Identifying the Newborns at Risk for Developing Significant Hyperbilirubinemia by Measuring Cord Bilirubin Levels. *Tehran, Iran. J. Arab Neonatal Forum* 2005; 2:81-85

41. GARCIA FJ, NAGER and AL.

Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. *Pediatrics* 2002; 109: p846-851.

42. Hasan Özkan, Hale Ören, Mansur Tatli, Halil Ates, Abdullah Kumral and Nuray:  
Erythroid Apoptosis in Idiopathic Neonatal Jaundice : PEDIATRICS Volume 121, Number 5, May 2008
- 43 Shannon K, Davis JC, Kitzmiller JL, Fulcher SA, Koenig HM:  
Erythropoiesis in infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1986
44. PASHAPOUR N, NIKIBAHKCH AA, GOLMOHAMMADLOU S.  
Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. *Urol J* 2007;4: p91-94.
45. M. Jeffrey Maisels  
Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus — Not gone but sometimes forgotten .*Early Human Development* 85 (2009) 727–732
46. Van Praagh R:  
Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961.28:870-876.
47. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK:  
System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *JPediatr* 2002.140(4):396-403.
48. Johnston WH, Angara V, Baumal R, Hawke WA, Johnson RH, Keet S, Wood M:  
Erythroblastosis fetalis and hyperbilirubinemia. A five-year follow-up with neurological, psychological, and audiological evaluation. *Pediatrics* 1967 39(1):88-92
49. MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD:  
Avery's neonatology pathophysiology and management of the newborn.6th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
50. Di Maio M, Langevin L:  
[Management of hyperbilirubinemia of the term newborn in maternity wards].  
*Arch Pediatr* 1998 ,5(10):1156-1161.

51. Ahlfors CE:

Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994, 93(3):488-494.

52. C V Hulzebos, D E van Imhoff, A F Bos, C E Ahlfors, H J Verkade, P H Dijk :  
Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature; *Arch dis child* 2007

53 S. Abourazzak, K. Alaoui, A. Oulmaati, M. Hida, A. Bouharou  
L'approche de l'ictère dans l'infection urinaire néonatale .*Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Page 72*

54. IOANNIS XINIAS and al.

Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*, 2009, 5(1): p42-45.

55. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA *et al*:

Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994, 40(10): 1934-1939.

56. Sharma P, Chhangani NP, Meena KR, Jora R, Sharma N, Gupta BD: Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr* 2006; 73(5):413-416.

57. Shapiro SM, Nakamura H:

Bilirubin and the auditory system. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl1:S52-55; discussion S59-62.

58. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK:

Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1994, 93(6pt):1003-1006

59. Martich-Kriss V, Kollias SS, Bal1 WS, Jr.:

MR findings in kernicterus. *AJNR AmJ Neuroradiol* 1995, 16(4 Suppl):819-821.



60. Straczek H:

Sorties précoces de maternité: quels problèmes anticiper? Nancy: Université Henri Poincaré; 2005.

61. ANAES:

Sortie précoce après accouchement/ conditions pour proposer un retour Précoce à domicile. In., <http://www.anaes.fr> edn; 2004.

62 . Trivin:

Physiologie de la bilirubine. In: *EMC*. vol. Hépatologie: Elsevier Masson; 1998

63. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK.

A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008; 121(1).

64 .M. Jeffrey Maisels, M.B., B.Ch., and Antony F. McDonagh, Ph.D.

Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.

65. B. BRANGER.

Recommandations pour l'ictère du nouveau-né de plus de 35 SA ; 2006. Réseau sécurité naissance-pays de Loire.

66. Salma Naderi, Fatemeh Safdarian, Davood Mazloomi, Elham Bushehri, Reza Hamidian.

Efficacy of Double and Triple Phototherapy in Term Newborns With Hyperbilirubinemia: The First Clinical Trial. *Pediatr Neonatol* 2009;50(6):266-269

67. Messner KH, Maisels MJ, Leure-DuPree AE:

Phototoxicity to the newborn primate retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978, 17(2): 178-182.

68. Schneider AP.

Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *Jama* 1986, 255(23):3270-3274.

69. Siméoni U:

Hépatologie et ictère. In: *Soins aux nouveau-nés*. Edited by Masson, 2ème édition edn. Paris; 2006. 491 -506.

70. Labrune P:

[Severe neonatal jaundice: Definition and management]. *Arch Pediatr* 1998, 5(10):1162-1167.

71. Caldera R, Maynier M, Sender A, Brossard Y, Tortrat D, Galiay JC, Badoual J: [The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in the management of neonatal jaundice] . *Arch Fr Pediatr* 1993, 50(5):399-402.

72. Suresh GK, Martin CL, Sol1 RF:

Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD004207.

73. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H:

Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989, 83(6): 1029-1034.

74. Margaret E. Barton, John Wilson, William Walker

Idiopathic jaundice in premature infants. Original Research Article

The Lancet, Volume 280, Issue 7261, 27 October 1962, Pages 847-851

75. McDonagh AF:

Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990, 17(2):359-369.

76. CRUZ-COKE R., PAREDES L., MONTENEGRO A.

Blood groups and urinary microorganisms. *J Med Genet*, 1965, 2: p185-188.

77. A. Barkat, A. Mdaghri Alaoui, A. Belahssen, B. Bassri, S. Hamdani, L'ictère néonatal à bilirubine indirecte. Centre National de Référence en Néonatalogie C.H.U de Rabat – Salé. 30 décembre 2003

78. Yao AC, Martinussen M, Johansen OJ, Brubakk AM:

Phototherapy-associated changes in mesenteric blood flow response to feeding in term neonates. *J Pediatr* 1994, 124(2):309-312.

# ANNEXE

## Fiche d'exploitation de l'ictère intense d'origine indéterminée

### I-IDENTITE

N° série : ..... IP : ..... Date d'admission : .....

Nom:..... Tel:.....

Age: ..... jrs Sexe:.....

### II-ANTECEDENTS

#### ◆ Mère.

- Age: ..... ans Gestité: .....Parité : .....
- Pathologie maternelle : .....
- Groupage : .....
- Anti-D :                                    oui c                                    non c

#### ◆ Grossesse.

- Suivi :            Bien c                    Mal c                    non suivie c
- Anamnèse infectieuse : négative c                    positive c  
Nature de l'infection : .....
- Diabète c                    HTA c                    Autres :.....
- Traitement au cours de la grossesse : non c oui c :  
Nature du traitement : .....

#### ◆ Accouchement :

- Lieu : ..... Age gestationnel : ..... SA
- Durée du travail :.....Liq amniotique :            SFA c
- Mode d'accouchement :  
VB                    c : Eutocique c Instrumental c : type.....  
Césarienne c : indication : .....

#### ◆ Naissance.

- Apgar : .....cri : ..... Réanimation.....
- Poids : ..... Taille : .....PC : .....

#### ◆ Allaitement : sein c                    arti c                    mixte c

### III-EXAMEN CLINIQUE

#### ◆ Examen général :

- T° : ..... ° FC : .....b/min TA : .....mmHg
- TR : ..... SaO2 : ..... P : .....Taille : ..... PC : .....

#### ◆ Examen cutané-muqueux :

- Intensité : franc c                    subictère c
- Délai d'apparition : .....jrs
- Mode d'installation : aigue c                    progressive c                    prolongée c

- Paleur C-M : oui  non

◆ Examen neurologique

- FA : ..... Tonicité : ..... RA : .....

◆ Examen cardio-respiratoire :

- Normal  Anormal  : .....

◆ Examen digestif

- Normal  Anormal  : .....
- HPM  SPM  Selles : .....Urines : .....

◆ Autres : .....

IV-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

◆ Bilirubine.

	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>
BT (mg/l)	.....	.....	.....
BNC (mg/l)	.....	.....	.....
BC (mg/l)	.....	.....	.....

◆ NFS.

	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>
GB (elts/mm <sup>2</sup> )	.....	.....
Hb (g/dl)	.....	.....
Plaquettes (elts/mm <sup>2</sup> )	.....	.....

ABO/Rh	.....
Coombs direct	.....
CRP (mg/l)	.....
ECBU	.....
Hémoculture	.....
Sérologie	.....

◆ Autres bilans :

.....

V-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.

- ◆ Photothérapie  : Duréé : .....h Nbr : .....
- ◆ Transfusion isolée  : groupe sanguin : .....
- ◆ Exsanguino-transfusion  :
- ◆ ATB  :

VI-EVOLUTION

- ◆ Favorable  Décès  Récidive
- ◆ Durée d'hospitalisation : ..... jrs

**Tableau 18 : indications de la phototherapie et de l'exsanguino-transfusion en fonction du taux de BT chez un nouveau né à terme présentant un ictère avec facteurs de gravité [70]**

Bilirubine totale (µmol/l)	< h24	h24-h48	h48-h72	> h72
200*	PTI; Alb	PTI	PT discontinue	PT discontinue
200-250	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb	PTI	PT discontinue
250-300	PTI; Alb + EST	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8
300-340	PTI; Alb + EST	PTI; Alb + EST	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb + EST
> 340	PTI; Alb + EST	PTI; Alb +EST	PTI; Alb +EST	PTI; Alb + EST

Tableau 19 : Indications thérapeutique chez un nouveau né de moins de 37 d'âge gestationnel présentant un ictère avec facteur de gravité.

Bilirubine totale sérique (µmol/l)	< h24	h24-h48	h48-h72	> h72
100-170	PT discontinue	-	-	-
170-260	PTI ; Alb	-	Surveillance clinique	Surveillance clinique
260-310	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI ; Alb	PT discontinue
310-340	PTI; Alb ; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb ; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI ; Alb	PTI ; Alb
> 340*	PTI; Alb + EST	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8	PTI; Alb; en cas d'échec EST si BNL >0,8

\* : et > 10% du poids corporel.

- PT : photothérapie

- EST : exsanguino-transfusion

- PTI : photothérapie intensive

- Alb : Albumine

- BNL : bilirubine non liée évaluée par le rapport bilirubine totale sérique/albumine

\* dans l'immunisation fœtomaternelle Rh&sws, les recommandations préconisent le plus souvent une EST si la bilirubine sérique totale est supérieure à 340 µmol/L,[24