



# Ictère nucléaire

## Investigateur principal

Michael Sgro, MD, FRCPC, université de Toronto, département de pédiatrie, St. Michael's Hospital, salle 014, 15<sup>e</sup> étage, aile Cardinal Carter, 30, rue Bond, Toronto (Ontario) M5B 1W8; tél. : 416-864-6060, poste 6560; téléc. : 416-864-6073; courriel : sgrom@smh.toronto.on.ca

## Co-investigateurs

Douglas M. Campbell, MD, FRCPC, université de Toronto  
Vibhuti Shah, MD, FRCPC, université de Toronto  
Shafagh Fallah, Ph. D., université de Toronto

## Conseillers

Danielle Grenier, MD, directrice des affaires médicales, Société canadienne de pédiatrie  
Jeff Kobayashi, MD FRCPC, université de Toronto, The Hospital for Sick Children/  
Bloorview MacMillan Children's Centre

## Historique

L'hyperbilirubinémie néonatale demeure la principale cause de réhospitalisations néonatales au Canada et aux États-Unis et, dans les cas graves, elle s'associe à un risque d'ictère nucléaire et de dysfonction neurologique induite par la bilirubine (DNIB).

Dans de récents guides de pratique clinique sur l'ictère nucléaire, on recommande la terminologie suivante :

- encéphalopathie bilirubinémique aiguë, pour désigner les symptômes précoces se manifestant dans les quelques premières semaines de vie, après une hyperbilirubinémie néonatale grave;
- ictère nucléaire, pour désigner les symptômes cliniques chroniques d'encéphalopathie par bilirubinémie et les constatations pathologiques chez les nourrissons présentant une lésion neurologique causée par un dépôt de bilirubine dans le cerveau.

D'après l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les enfants atteints d'ictère nucléaire peuvent manifester une augmentation de l'intensité des signaux dans les noyaux gris centraux (notamment, le bord postéromédial du pallidum) et le noyau subthalamique. La sensibilité et la spécificité de cette méthode diagnostique chez les nouveau-nés atteints d'encéphalopathie par bilirubinémie demeurent indéterminées.

Si un nouveau-né survit à la phase aiguë de l'encéphalopathie par bilirubinémie, les lésions cérébrales qu'il aura subies peuvent entraîner les caractéristiques cliniques suivantes : infirmité motrice cérébrale athétosique, dystonie (hypertonie ou hypotonie) et divers degrés de surdité de perception. On peut aussi remarquer une dysplasie de



l'émail dentaire, des atteintes oculomotrices, y compris la paralysie de l'élévation du regard, et, dans des cas plus rares, un retard intellectuel et de développement.

D'ordinaire, l'ictère nucléaire était une conséquence de l'hyperbilirubinémie, causé par une hémolyse généralement imputable à une iso-immunisation Rh et à une incompatibilité ABO. Les autres étiologies déclarées de l'hyperbilirubinémie sont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), une sphérocytose et un déficit en pyruvate kinase. La prématurité, la septicémie, l'acidose et les traumatismes constituent des facteurs de risque supplémentaires.

Entre les années 1950 et les années 1980, plusieurs progrès ont favorisé la réduction marquée des cas d'ictère nucléaire, tels que l'arrivée de l'exsanguinotransfusion, l'accès à de la RhoGAM pour les mères Rh-négatives, les tests systématiques des titres d'anticorps pendant la grossesse, l'obtention du groupe sanguin et des anticorps antiglobuliniques (test de Coombs) par l'analyse du sang du cordon chez les nouveau-nés et l'utilisation généralisée et efficace de la photothérapie dans le traitement de l'hyperbilirubinémie, toutes causes confondues.

Depuis dix ans, l'incidence d'ictère nucléaire semble avoir recommencé à augmenter, même chez des nouveau-nés en santé à terme ou presque à terme. Plusieurs facteurs ont pu contribuer à cette tendance alarmante, y compris :

- les recommandations de 1992 favorisant un traitement moins énergique de l'hyperbilirubinémie,
- une diminution de la sensibilisation à la présentation clinique de l'encéphalopathie par bilirubinémie aiguë donnant lieu à une prise en charge moins énergique,
- le congé précoce de nouveau-nés en santé dès 24 heures après l'accouchement et avant que le taux de bilirubine sérique atteigne un sommet entre trois et cinq jours de vie,
- un suivi insuffisant après le congé.

Une récente étude de surveillance sur l'hyperbilirubinémie grave a démontré que l'incompatibilité ABO suivie d'un déficit en G6PD étaient les principales causes d'hyperbilirubinémie grave au Canada et que presque les trois quarts des nouveau-nés étaient réhospitalisés à un âge moyen de moins de cinq jours de vie.

En raison de la rareté de l'ictère nucléaire, il existe très peu de données nationales, quel que soit le pays. Deux articles ont confirmé que l'ictère nucléaire demeure préoccupant au Canada, puisque 12 cas ont été déclarés entre 1990 et 2000 et sept entre 1999 et 2003. De grandes études nationales de surveillance s'imposent pour évaluer l'incidence et la prévalence de l'ictère nucléaire et en déterminer les facteurs de risque.

Si l'on procédait au dépistage de tous les nouveau-nés avant leur congé et qu'on utilisait un nomogramme qui prévoit avec précision le risque de souffrir d'une hyperbilirubinémie grave d'après les taux de bilirubine sérique à une heure donnée, il serait possible de repérer les nourrissons ayant besoin de photothérapie. Le traitement et le suivi pourraient alors être adaptés en conséquence. Grâce au dépistage précoce de l'hyperbilirubinémie néonatale grave, il serait possible de prévenir tant l'encéphalopathie par bilirubinémie aiguë que l'ictère nucléaire.



## *Ictère nucléaire (suite)*

### **Méthodologie**

La prévalence de l'ictère nucléaire et de la dysfonction neurologique induite par la bilirubine (DNIB) sera déterminée par le truchement du PCSP, qui permettra de répertorier tous les nouveaux cas au Canada pendant une période de deux ans.

Chaque mois, les médecins participants reçoivent un formulaire de rapport initial sur lequel ils doivent indiquer s'ils ont observé un nouveau cas d'ictère nucléaire au cours du mois précédent. Ce formulaire à cocher est expédié au bureau du PCSP même lorsque les participants n'ont rien à déclarer. Lorsqu'un nouveau cas est repéré, un formulaire détaillé, conçu par les investigateurs, est posté pour obtenir de l'information précise sur la cause de l'ictère nucléaire et sur l'issue neurologique à long terme. Un neurologue pédiatrique agit à titre de consultant.

### **Objectifs**

1. Établir l'incidence d'ictère nucléaire ou de DNIB au Canada.
2. Repérer les facteurs de risque épidémiologiques et médicaux, qui seront peut-être utiles pour prévenir cette maladie, que ce soit par le processus de dépistage sélectif des nouveau-nés à l'aide de la bilirubine sérique, du test de G6PD et du test de Coombs ou par la mesure de la bilirubine sérique de tous les nouveau-nés avant leur congé de l'hôpital.

### **Définition de cas**

Déclarer tout enfant jusqu'à six ans qui présente :

- des antécédents d'hyperbilirubinémie néonatale marquée (bilirubine de pointe  $> 425 \mu\text{mol/L}$  ou exsanguinotransfusion) **et**
  - au moins deux des symptômes suivants :
    - a) des troubles extrapyramidaux (p. ex., dystonie, athétose),
    - b) d'autres troubles du mouvement (spasticité or hypotonie),
    - c) des anomalies du regard,
    - d) une surdité de perception,
    - e) un retard intellectuel,
    - f) une dysplasie de l'émail de la première dentition,
- OU**
- une IRM anormale révélant des lésions bilatérales des noyaux gris centraux et du mésencéphale (pallidum + noyau subthalamique) en présence d'antécédents d'hyperbilirubinémie néonatale.

### **Critères d'exclusion**

- Naissance à moins de 35 semaines de grossesse
- Trouble métabolique avec atteinte des noyaux gris centraux (p. ex., acidémie glutarique de type II, déficit du complexe pyruvate déshydrogénase, maladie de Hallervorden-Spatz, neurofibromatose de type I ou empoisonnement au monoxyde de carbone)



### **Durée**

De janvier 2007 à décembre 2008

### **Nombre prévu de cas**

D'après le taux de natalité annuel de 330 000 bébés au Canada (Statistique Canada, données de 2004), on prévoit environ 15 à 30 nouveaux cas par année.

### **Approbation déontologique**

Recherches stratégiques sur l'humain du *Toronto Academic Health Sciences Committee* (TAHSC)

### **Analyse et publication**

Les investigateurs analyseront les données, et les résultats annuels seront distribués aux participants au PCSP. Les données seront publiées dans un journal révisé par des pairs à la fin de l'étude de deux ans.

### **Notes bibliographiques**

Al-Otaibi SF, Blaser S, MacGregor DL. Neurological complications of kernicterus. *Can J Neurol Sci* 2005;Aug;32(3):311-5

American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316

Bhutani et coll. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: For a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004;24:650-62

Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000;89:1213-7

Hansen TWR. Kernicterus: An international perspective. *Semin Neonatol* 2002;7:103-9

Harris MC et coll. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001;107:1075-80

Maisels JM, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;69:730-3

Newman TB, Maisels J. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: Lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000;105:242-5

Poland RL. Preventing kernicterus: Almost there. *J Pediatr* 2002;140:385-6

Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175(6):587-90

Sugama S et coll. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol* 2001;24(4):328-31

Tan-Dy C et coll. Predicting kernicterus in severe unconjugated hyperbilirubinemia. Abstract. *Paediatr Child Health* 2004; 9(Suppl A):17A

Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: Past, present, and future. *Pediatrics* 1992;90:707-15