

Profil clinique et déterminants de l'ictère nucléaire du nouveau-né à l'hôpital provincial du Nord-Kivu, en République Démocratique du Congo
Clinical profile and determinants for nuclear jaundice in newborns at North-Kivu provincial hospital in Democratic Republic of Congo

Many R. Mashako¹, Yves K. Mashako², Richard M. Bitwe³ et Espérant F. Polo⁴

Correspondance

Many R Mashako

Email: manymashako@gmail.com

Summary

Context and objective. Neonatal jaundice remains a major concern but paradoxically, related data are scarce in rural Africa. This study aimed to describe the frequency and clinical features of jaundice in neonates, and the determinants of kernicterus.

Methods. Using a cross-sectional approach, 54 jaundiced newborns were studied at the North Kivu Provincial Hospital between January 1, 2015 and December 31, 2016. The parameters of interest included: clinical data (age, sex, weight of birth, mode of admission, time of onset of jaundice, mode of disease expression, causes of jaundice), biological data (total bilirubinemia, free and conjugated fraction, positive co-test, CRP > 10 mg / dL, positive blood culture) and imaging data (ultrasound or hepatic CT scan). We used the Chi-square test for the comparison of proportions and the odd ratio to calculate the risks at the 95% confidence interval. The statistical significance level was set at P < 0.05. *Results.* The intra-hospital frequency of neonatal jaundice was 9.6%, ie an annual incidence of 27 cases per year. The sex ratio was 1.4 in favor of the male sex (59.3%). All these newborns clinically presented with jaundice and pallor. The relevant determinants of kernicterus were: biliary atresia (OR 4.0, 95% CI: 1.487-31) followed by rapid increase in free bilirubin; delayed care (OR 3.387, 95% CI 1.381-30.086) and the rhesus incompatibility (OR 3.2, 95% CI 1.39-25.35). *Conclusion.* Jaundice of infectious origin is the first cause of neonatal jaundice in our environment. Quality antenatal care would reduce these cases of neonatal pathological jaundice.

Key words: Determinants - nuclear jaundice. Risk factors- Neurotoxicity- Bilirubin.

Received date: 16 January 2018

Accepted date: 12 April 2018

Résumé

Contexte et objectif. L'ictère néonatal reste une préoccupation majeure mais les données y relatives sont paradoxalement rares en milieu rural africain. L'objectif de la présente étude était décrire la fréquence, le profil clinique de l'ictère chez les nouveau-nés ainsi que les déterminants de l'ictère nucléaire. *Méthodes.* Par une approche transversale, 54 nouveau-nés ictériques ont été étudiés à l'hôpital provincial du Nord-Kivu entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016. Les paramètres d'intérêt comprenaient : les données cliniques (âge, sexe, poids de naissance, mode d'admission, moment d'apparition de l'ictère, signes de l'expression cliniques, causes de l'ictère), les données biologiques (taux de bilirubinémie totale, fraction libre et conjuguée, test de coombs positif, CRP > 10 mg/dL, hémoculture positive) et les données d'imagerie (échographie ou scanner hépatique). Nous avons recouru au test de Khi-carré pour la comparaison des proportions et l'Odd ratio pour calculer les risques à l'intervalle de confiance à 95%. Le seuil de signification statistique était fixé à P<0,05. *Résultats.* La fréquence intra hospitalière de l'ictère néonatal était de 9,6% soit une incidence annuelle de 27 cas par an. Le sex-ratio était de 1,4 en faveur du sexe masculin (59,3%). Tous ces nouveau-nés ont présenté cliniquement un ictère franc et une pâleur. Les déterminants de l'ictère nucléaire les plus retrouvés étaient : l'atrésie des voies biliaires (OR 4,0 ; IC 95% : 1,487-31) suivi d'accroissement rapide de taux de bilirubine libre ; retard de soins (OR 3,387 ; IC 95% : (1,381-30,086) et en fin l'incompatibilité rhésus OR : 3,200, IC 95% (1,39-25,35). En conclusion. Les ictères d'origines infectieuses sont les premières causes des ictères néonataux dans notre milieu. Un suivi prénatal de qualité réduirait ces cas d'ictères pathologique néonatal.

Mots clés : Déterminants – ictères

Reçu le 16 janvier 2018

Accepté le 12 avril 2018

Introduction

De par le risque de survenue de l'ictère nucléaire, l'Ictère néonatal demeure une préoccupation majeure du pédiatre en néonatalogie (1). La fréquence de cette complication redoutable au niveau mondial est très variable entre 18,1% en Egypte (2) et 1% en Chine (3). En Afrique, les travaux sur les ictères pathologiques du nouveau-né sont fragmentaires.

Les quelques rares études existantes ont rapporté des fréquences intra-hospitalières variant entre 3,7% au Madagascar (4) et 25,4% au Maroc (3). Parmi les étiologies des ictères néonataux, on rapporte avec prépondérance les infections néonatales diverses et l'incompatibilité rhésus respectivement Olusanya B. *et al.* au Nigeria (6) et Taoufik Ben H. *et al.* au Maroc (7). En République Démocratique du Congo (RDC), Kabamba A. *et al.* (8) rapportent une incidence de 24 cas d'ictères par an nettement le double de celle de 12 cas annuels observés par Tady *et al* (9) aux Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK). Au Nork-Kivu, aucune étude à notre connaissance n'a été réalisée sur ce sujet. L'ampleur de l'ictère nucléaire n'est pas connue, de même que les facteurs qui lui sont associés. Cette pour cette raison que nous avons mené la présente étude.

Méthodes

Nature, cadre et période d'étude

Cette étude transversale descriptive et analytique a été menée au sein de l'unité de néonatalogie du département de pédiatrie de l'hôpital provincial du Nord-Kivu à Goma, à l'est de la République Démocratique du Congo. Elle couvre une période de deux ans allant du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2016.

Population d'étude, critères de sélection et recherche étiologique

Notre échantillonnage étant exhaustif, tous les 54 nouveau-nés ictériques pathologiques ont été retenus.

Etaient éligibles, tout nouveau-né prématuré ou à terme âgé de 0 à 30 jours présentant les signes cliniques de l'ictère (coloration jaune de la peau et des muqueuses) qui étaient confirmés biologiquement par une hyperbilirubinémie > 50 mg/L). Les nouveau-nés avec ictère physiologique et/ou simple étaient exclus.

Dans la recherche étiologique de l'ictère, les examens ci-après étaient systématiques: hémogramme complet, la bilirubinémie (directe et indirecte), un test de coombs directif en cas d'incompatibilité rhésus et ou ABO, une protéine C réactive >10mg/dL et ou des hémocultures positives en cas d'origine infectieuse ou une atresie des voies biliaires objectivée par un examen échographique ou un scanner hépatique (10-12). Les paramètres d'intérêt incluaient : les données cliniques (âge, sexe, poids de naissance, mode d'admission, moment d'apparition de l'ictère, signes de l'expression cliniques, causes de l'ictère), les données biologiques (taux de bilirubinémie totale, fraction libre et conjuguée, test de coombs positif, CRP > 10 mg/dL, hémoculture positive) et les données d'imagerie (échographie ou scanner hépatique).

Définitions opérationnelles

Les définitions suivantes ont été utilisées dans la présente étude (7) :

- Ictère : coloration jaunâtre des téguments et des muqueuses causées par un dépôt de bilirubine (13).
- Ictère physiologique ou simple : ictère ni précoce ni prolongé ni choléstatique du nouveau-né eutrophique à terme, il correspond à un ictère peu intense avec une bilirubinémie inférieure à 250µmol/L et dont le pic est très exprimé entre le 4e -5e Jour sans cause évidente.
- Ictère précoce : ictère survenant avant 24 heures de vie de la naissance du nouveau-né.
- Ictère modéré : ictère qui survient entre le 3e et 7e jour.
- Ictère tardif : ictère apparu au-delà la du 7e jour.
- Ictère prolongé : ictère persistant au-delà de 10e – 15e jours de vie du nouveau-né.
- Ictère nucléaire : lésion cérébrale provoquée par un dépôt de bilirubine non conjuguée dans les noyaux gris centraux et

les noyaux du tronc cérébral qui se caractérise cliniquement par la présence d'une léthargie, un refus de tétée, les pleurs aigus, les troubles du tonus musculaires profonds dont les hypertonies et ou les opisthotonos ; l'abolition des réflexes et les convulsions (14).

- l'ictère nucléaire était classifié en trois stades (15). Le stade ou phase 1 le nouveau-né présente cliniquement une stupeur, une hypotonie avec un réflexe de succion faible. Le stade ou phase 2 est dominé par l'apparition d'hypertonie avec attitude en opisthotonos et au stade 3 on note cliniquement les hypertonies sont remplacées par les paralysies, un regard plafonné ; les crises oculogyres hypertoniques avec une respiration périodique à la phase terminale.

Considérations éthiques

Un consentement éclairé et verbal était obtenu auprès de parents afin de participer à l'étude mais également une confidentialité était garantie tout au long de l'étude. Cette dernière avait été approuvée par les autorités locales.

Analyse statistique

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Windows et Excel 2010. L'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 24.0. Nous avons recouru au test de Khi-carré pour la comparaison des proportions et l'Odds ratio pour calculer les risques à l'intervalle de confiance à 95%. Le seuil de signification statistique était fixé à $P < 0,05$.

Résultats

Fréquence de l'ictère néonatal pathologique

Des 561 nouveau-nés admis en néonatalogie pendant les deux ans d'étude dans cet hôpital, 54 avaient présenté un ictère néonatal soit une fréquence hospitalière de 9,6% des cas. Ce qui représente une incidence annuelle de 27 cas l'an. Parmi eux, 12 avaient développé un ictère nucléaire soit 28,5% des cas d'ictère néonatal.

Caractéristiques générales de la population d'étude.

Les principales caractéristiques des nouveau-nés ictériques, consignées dans le tableau 1 ci-dessous, montrent une prépondérance de nouveau-né issu d'âge gestationnel de < 37 semaines (69%), de sexe masculin (59,3 %), de poids de $< 2,500g$ (63%), de transférés (66,7%) et de cas d'ictères précoces (94%). Cependant, la différence était statistiquement significative uniquement pour le mode d'admission à l'hôpital ($p < 0,05$).

Tableau 1. Principales caractéristiques des nouveau-nés ictériques

Caractéristiques	n=54 Effectifs(%)	p
Age gestationnel (en semaine)		
< 37	34 (69,0)	0,057
≥ 37	20 (37,0)	
Sexe		
Masculin	32 (59,3)	0,174
Féminin	22 (40,7)	
Poids de naissance en gramme		
< 2500	34 (63,0)	0,057
≥ 2500	20 (37,0)	
Mode d'admission hospitalière		
Non transféré	18 (33,3)	0,014
Transféré	36 (66,7)	
Moment d'apparition de l'ictère		
Ictère précoce	51 (94,4)	
Ictère tardif	3 (5,6)	

Le tableau 2 liste les signes cliniques et les causes d'ictères observés dans la présente étude et indique que l'anémie, les signes neurologiques et la spléno-hépatomégalie étaient fréquents. Quant aux causes de l'ictère, elles étaient majoritairement dues à la septicémie (70%), et la prématurité (61%). L'atrésie de voies biliaires était plutôt marginale.

Tableau 2. Signes cliniques et causes des ictériques

Caractéristiques	n=54 Effectifs	%
Signes clinique		
Ictère franc	54	100
Pâleur extrême	50	92,6
Urines claires	51	94,4
Instabilité thermique	49	90,7
Signes de luttes	50	92,6
Selles décolorées	3	05,6
Signes neurologiques	16	29,6
Spléno-hépatomégalie	28	51,9
Causes des ictères		
Septicémie	38	70,4
Prématurité	33	61,1
Incompatibilité rhésus	9	16,7
Incompatibilité ABO	7	13,0
Atrésie voies biliaires	3	05,6

Le tableau 3 présente les déterminants de l'ictère nucléaire. Les déterminants de l'ictère nucléaire retenus sont les suivants : l'atrésie des voies biliaires (OR 4,0 ; IC 95% :1,487-31) suivi d'accroissement rapide de taux de bilirubine libre et du retard de soins (OR 3,387 ; IC 95% :1,381-30,086) et l'incompatibilité ABO (OR 3,20 ; IC 95% :1,39-25,35). Toutes les femmes rhésus négatif ont ignoré leur groupe sanguin avant l'accouchement et n'avaient jamais reçu le sérum anti-D.

Tableau 3. Déterminants de l'ictère nucléaire

	Ictère nucléaire	Ictère sans atteinte neurologique	OR	IC95%
	(n=12)	(n=42)		
Apparition				
Tardif	2	1		
Précoce	10	41	4,000	1,487-31,681
Incompatibilité rhésus				
Oui	8	1		
Non	4	41	3,200	1,39-25,35
Incompatibilité ABO				
Oui	2	5	1,480	1,249-8,797

	Ictère nucléaire		OR	IC95%
	Ictère nucléaire	Ictère sans atteinte neurologique		
Non	10	37		
Atrésie voies biliaires				
Oui	2	1	4,000	1,487-31,681
Non	10	41		
Taux de Bilirubine libre				
≥ 250 mg/L	7	31	3,387	1,381-30,086
< 250 mg/L	5	11		
Retard des soins				
Oui	7	31	3,387	1,381-30,086
Non	5	11		

Discussion

La fréquence et incidence annuelle

La présente étude visait à préciser la fréquence de l'ictère, décrire le profil clinique et les déterminants de l'ictère nucléaire du nouveau-né. Au cours de notre période d'étude nous avons enregistré 54 cas d'ictères pathologiques sur un total de 561 nouveau-nés admis au service de néonatalogie, ce qui représente une fréquence de 9,6% dans notre série. En effet la fréquence des ictères pathologiques varie d'une étude à une autre, d'une région à une autre ; d'une institution sanitaire à une autre. Cependant notre fréquence est supérieure à celle de 4,9%, 3,7% et 4,6% observée respectivement à Mbuji-Mayi (8), Madagascar (4) et Etats-Unis (16) nettement inférieur à celles de 28% retrouvée en Iran (17). Notre incidence annuelle de 27 cas est comparable à celle de 24 cas par an rapportaient par Kabamba MA et coll. à Mbuji-Mayi (8) pratiquement le double de celle trouvée par Tady M. (9) aux CUK. Cette différence fréquence et incidence élevée dans notre milieu d'étude s'expliqueraient par l'échantillonnage différents mais surtout par le rôle tertiaire que joue l'hôpital provincial du Nord-Kivu qui dispose d'un plateau technique

matériel et humain meilleur dans la province pour poser le diagnostic d'ictère pathologique précocement et le prendre en charge.

Principales caractéristiques des nouveau-nés ictériques

Dans la présente étude, le sexe masculin prédomine à 59,3% sans différence significative statistiquement et un sex-ratio de 1,4. Ce résultat rejoint celui de plusieurs auteurs (8,18) sans qu'une explication sérieuse spécifique soit donnée. Indépendamment d'autres facteurs, le sexe masculin est plus souvent associé à une hyperbilirubinémie néonatale que le sexe féminin. Certaines écoles américaines de pédiatrie pensent qu'il existerait un facteur génétique qui expliquerait cette tendance à la prédominance masculine (19). Nous pensons que cette prédominance masculine dans notre série serait due au hasard.

Le mode d'admission de nouveau-né présente une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) dans notre série, 66,7% de nouveau-nés sont nés à la salle d'accouchement de l'hôpital provincial du Nord-Kivu. Cette fréquence élevée notée confirme le rôle tertiaire qu'assure cette institution sanitaire dans cette province. En effet, cet hôpital organise les consultations prénatales de références des grossesses compliquées transférées par d'autres structures sanitaires de la province. Ce taux considérable de cas d'ictère des nouveau-nés reflèterait également les conditions de travail qui ne seraient pas encore optimales à la maternité et au service de néonatalogie. Il est évident dans notre étude que le couple âge et poids de naissance du nouveau-né demeurent indissociable dans la survenue de l'ictère. Plus l'âge gestationnel ou néonatal est jeune, plus bas est le poids de naissance et plus le risque d'hyperbilirubinémie est important comparé aux autres nouveau-nés d'âge et poids de naissances normaux. C'est sans doute pour cette raison que nous avons noté une

prédominance (63%) des nouveau-nés âgés de moins de 37 semaines ayant un poids de naissance inférieur à 2500 gr. Ces observations corroborent les travaux de plusieurs auteurs (20-21).

Signes cliniques et causes des ictériques

L'inspection des nouveau-nés a permis d'objectiver l'ictère franc et la pâleur chez tous les nouveau-nés, l'urine normo-colorée à 94,4% ; les signes de luttes à 92,6% une instabilité thermique à 90,7% et les signes neurologiques à 29,6%. Ces différents signes cliniques ont été décrits par d'autres auteurs à des proportions différentes (8,9). Il est classiquement établi que la concentration de la bilirubine toxique peut être majorée par les infections, la prématurité, l'anoxie, l'hypoxie, l'hyperthermie et l'acidose... qui augmentent la perméabilité de la barrière hémato-cérébrale à la bilirubine ou par inhibition compétitive de la bilirubine libre au niveau de l'albumine (22-23). Ces différents facteurs ci-haut énumérés expliquent également l'ictère pathologique observé chez les nouveau-nés dans la présente étude. Quant aux étiologies des ictères les septicémies néonatales ont occupé la première place (70,4%) suivi des incompatibilités rhésus (16,7%), incompatibilité ABO (13,0) et l'atrésie des voies biliaires (5,6%). Ces mêmes causes ont été rapportées par plusieurs autres auteurs à des proportions très variées (8,9, 18, 24-25). Concernant les incompatibilités rhésus, cette proportion de 16,7 % enregistrée dans notre étude, est comparable à celle de 13,7% observée par Taoufik Ben H. *et al.* à Marrakech (7). Il est possible que cette situation soit due à la méconnaissance des groupes sanguins par les gestantes et par conséquent une utilisation faible du sérum anti-D après accouchement incompatible. Dans notre étude, toutes les femmes rhésus négatif ont ignoré leur groupe sanguin avant l'accouchement et n'avaient jamais reçu le sérum anti-D.

Déterminants de l'ictère nucléaire

Dans notre série, on a enregistré 12 cas d'ictères nucléaires soit 22,3% des cas, ce taux est proche de celui de 18,1% noté par Gamaledin *et al.* en Egypte, largement supérieur à celle de 2,1% et de 1% rapportées respectivement au Maroc (7) et Chine (3). Nous pensons que cette différence serait corrélée à un échantillonnage différent mais également à la précocité de prise en charge. Les facteurs déterminants de l'ictère nucléaire identifiés dans notre série, étaient l'atrésie des voies biliaires, le taux de bilirubine indirect, et l'incompatibilité rhésus. Cet ictère nucléaire est apparu tardivement dans la majorité de cas. Si plusieurs auteurs s'accordent sur la période d'apparition d'encéphalopathie aigue bilirubinique à la première semaine de vie du nouveau-né, des divergences majeures apparaissent quant aux facteurs prédictifs spécifiques de développer les ictères nucléaires (26-27). Les points de convergences seraient le taux croissant de la bilirubine libre d'heure en heure au-delà de 22 mg/dL, une allo-immunisation ABO, rhésus ; un déficit enzymatique et les hémolyses d'origines inconnues (28-30). Cette intoxication aigue à la bilirubine libre est responsable des plusieurs complications dans nos milieu dont l'infirmité motrice cérébrale est la plus redoutable. La proportion d'ictère nucléaire dans cette série est de 12 cas sur 54 nouveau-nés ictériques soit une fréquence de 22,2 %. Cette fréquence pourrait s'avérer exagérer car ce diagnostic d'ictère nucléaire était purement clinique; aucun cas n'a été confirmé par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou autopsie post-mort par respect de la sacralisation du défunt observée dans les sociétés africaines congolaises de l'Est de la RDC. Ce taux d'ictère nucléaire élevé dans notre série s'expliquerait d'une part, par le retard de prise en charge des nouveau-nés ictériques dans notre unité de néonatalogie pour de raisons multiple dont le refus de soins des nouveau-nés ictériques par leurs parents soit par

méconnaissance de cette affection malgré les explications éclairées de cliniciens, soit par crainte du coût onéreux de la photothérapie (25 dollars/ séance) poussant un nombre des parents à recourir à l'héliothérapie ; et d'autre part ; le poids de croyance socio-culturelles dans nos milieux confondant une jaunisse et la couleur de parent de teint clair. Dans la présente étude aucune exsanguino-transfusion n'a été réalisée bien que cette technique semble être lourde tant sur le plan transfusionnel qu'organisationnel. En effet, une telle technique nécessite des équipes entraînées et formées. Bien sûr à ce jour ses indications sont réduites compte tenu des performances de la photothérapie intensive bien conduite.

Conclusion

Les ictères d'origines infectieuses sont les premières causes des ictères néonataux dans notre milieu d'étude. Les états septiques des nouveau-nés, les incompatibilités ; les atrésies ; le taux de bilirubine libre croissant au-delà de 20mg/dL sont les déterminants prédictifs majeurs des ictères nucléaires dans notre milieu. La prévention de ces ictères néonataux et la réduction d'ictères nucléaires résultent dans l'amélioration des soins prénatals et natals.

Conflits d'intérêts

Les auteurs de cet article ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont participé de façon équitable et active dans toutes les différentes phases de l'étude.

Remerciements

Les auteurs tiennent à exprimer leurs gratitude, reconnaissances et rendre les hommages au feu Professeur Dr. Mashako Mamba Léonard ; initiateur de la présente étude et pour son soutien multiforme.

Références

1. Barrington KJ, Sankaran K. Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et prématurés. *Paediatr Child Health*. 2008 ; 2 (11) : 34 -39
2. Gamaleldin R, Iskander L, Seoud L, Aboraya H. *et al.* Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2011; 128 (4): 925-931
3. Wei K, Yang Y, Yao Y, Du LZ, Wang A, Wong R *et al.* Epidemiologic survey on hospitalized neonates in China. *Transl. Pediatr.* 2012; 1 (1):15-22
4. Rabesandratana N, Rasaminamanana NG, Tetto TH *et al.* Aspects épidémiocliniques des urgences médicales en néonatalogie à Mahajanga au Madagascar. *Rev Anest Rean et Med Urg.* 2011 ;3 (1) :27-31
5. Saoudi F, Les icterès néonataux intenses d'origine indéterminée. Thèse de médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdallah, 2014.
6. Olusanya B, Osibanjo F.B., Mabogunje CA, Slusher TM, Olowe SA. The burden and management of neonatal jaundice in Nigeria: A scoping review of the literature. *Niger. J Clin. Prat.* 2016 ; 19 (1) : 1-17
7. Taoufik Ben Houmich, L'ictère néonatal au CHU Mohammed VI: où en sommes-nous, Thèse de médecine; Université de Cadi Ayyad. 2017.
8. Kabamba MA, Mukulu O, Kasongo KB, Mulangu MA, Mutombo MA, Dibwe MJ *et al.* Ictères pathologiques de nouveau-nés à l'hôpital Bonzola de Mbuji-Mayi en RDC. *Pan Afr Med.* 2014 ; 19 : 302
9. Tady MB. Contribution à l'étude étiologique des icterès néonataux à Kinshasa. Mémoire de spécialisation en Pédiatrie. Université de Kinshasa, 1973.
10. Mah E, Chiabi A ; Tchokotu FL *et al.* Neonatal mortality in referral Hospital in Cameroon over a seven year period: Trends associated factors and causes. *Afr Health Sci.* 2014, 14 (3): 517-525
11. Sebahoun G. Hématologie Clinique et biologique. 2eme Edition. Paris Arnette. 2005.
12. Bourrillion A et Benoit G. Pédiatrie. 4eme Edition. Paris Elsevier Masson .2009
13. Newman J. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborns (35 or more week's gestation). *Paediatr Child Health* 2007; 12 (5) :401-408
14. Jospe N. Ictère nucléaire. Disponible sur <http://www.merckmanuals.com>. Consulté le 7 mars 2018
15. Berkoud N., Ictère néonatal, mémoire de médecine ; Université Abou Berk Belkaid. 2017
16. Watchko JF, Zhili L; Reese H; Amy S; Walker M. complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia study group. *Paediatrics*. 2009.
17. Seddigheh Hs, Manizheh MG: Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: A experience in northwest Iran. Tabriz University, Medical science; *The Turkish Journal of Paediatrics*. 2010; 52: 367-371
18. Barkat A, Ndaghri A, Belahssen A, Barsri B et Hamddni S. Ictère néonatal bilirubine indirecte. Centre national de référence en néonatalogie. CHU Rabat-Salé. 2003.
19. Watchko JF, Zhili L. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia seminars in fetal and Neonatal *Medecine* 2010; 15:169-175
20. Hacer E, Mevhiit B and Erd A. A causal relationship between UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 promoter polymorphism and idiopathic hyperbilirubinemia in Turkish newborns. *The Turkish journal of Paediatrics*. 2010;52:28-34
21. Flaherman JV, Ferrara A and Newman TB. Predicting significant hyperbilirubinemia using birth weight. *Arch Dis Child Fetal neonatal* 2008; 2 (6):176-179
22. Shapiro SM, Bhutani VK and Johnson L. Hyperbilirubinemia and Kernicterus. *Clin Perinatol* 2006; 33 (20): 387-410
23. Bhutani VK and Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: Risk and prevention. *J Clin Neonat* 2013; 2 (2):61-69
24. Esfandiarpour B, Ebrahimi H, Karkan MF, Farahmand N and al. Exchange transfusion for hyperbilirubinemia in Guilan, the north province of Iran. *Turkish Journal of Paediatrics*. 2012; 54 (60) 626-632
25. Alkhotani A, Eldin EE; Zaghoul A and Mujahid S. Evaluation of neonatal jaundice in Makkah region. *Sci Rep* 2014; 4: 4802
26. Johnson Lh, Buthani VK and Brown AK. System- based approach to management of

- neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J pediatr* 2002; **140** (40):396-403
27. Taeush WH, Ballard RA and Avery ME. Disorders of bilirubin metabolism. In Schaffer and avery diseases of the newborn. Sixth Edn. Philadelphia: W.B Saunders company.1991;**3** (8):749-750
28. Johnson L. Yet another expert opinion on bilirubin toxicity. *Paediatrics*. 1992; **89**:829-831
29. Mac Donald Mg. Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to glyucose-6- Phosphatic deshydrogenase deficiency. *Paediatrics*. 1995;**96**:734-738
30. Maisels MJ and Newman TB. Kernicterus in otherwise health breast-fed newborns. *Paediatrics* 1995;**96** (4):730-733